

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

# Proyecto Visualizador de Imágenes Cerebrales a Través de Tractografías

por

Carolina Jiménez y Jorge Mario Gil

Proyecto de Grado para optar al título de  
de Ingenieros de Sistemas y Computación

en la fecha

Facultad de Ingenierías  
Ingeniería de Sistemas y Computación

18 de junio de 2018

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Planteamiento del Problema</b>	<b>3</b>
<b>3. Justificación</b>	<b>5</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>6</b>
4.1. Objetivo General . . . . .	6
4.2. Objetivos Específicos . . . . .	6
<b>5. Metodología</b>	<b>7</b>
<b>6. Marco Teórico</b>	<b>10</b>
6.1. Modelado de fibra . . . . .	11
6.2. Algoritmos de Tractografía . . . . .	16
<b>7. Estado del Arte</b>	<b>18</b>
7.1. Herramientas para tratamiento de imágenes médicas y de algoritmos para reconstrucción de fibra . . . . .	19
<b>8. Cuadros comparativos</b>	<b>24</b>
8.1. Herramientas para tratamiento de imágenes médicas . . . . .	25
8.2. Algoritmos de tractografía . . . . .	27
8.3. Conclusiones . . . . .	30
<b>9. Tractografía global multi-tejido multicapa</b>	<b>31</b>
9.1. Tractografía global en bases de armónicos esféricos . . . . .	31
9.1.1. Modelo generativo . . . . .	32
9.1.2. Probabilidad de los datos . . . . .	33
9.1.3. Optimización . . . . .	34
<b>10.Resultados Obtenidos</b>	<b>36</b>
<b>11.Conclusiones y Trabajos Futuros</b>	<b>44</b>

# Capítulo 1

## Introducción

Las Tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC) han permitido a la sociedad grandes avances en diferentes áreas del conocimiento. Una de las áreas que se ha visto beneficiada con estos avances es la salud. *En concreto, el diagnóstico por imagen ha sido uno de los grandes beneficiados del desarrollo de las TIC, permitiendo el avance de técnicas cada vez más sofisticadas para la obtención y análisis de datos de interés clínico*[1].

Existen diferentes métodos para la exploración del interior del cuerpo de forma no invasiva, como lo son por ejemplo las resonancias magnéticas (RM) y las Imágenes de difusión (DWI), entregando imágenes para el estudio y diagnóstico de enfermedades en el cuerpo humano. Estos resultados generalmente son analizados cualitativamente por un experto en el tema, pero se somete a errores humanos. El análisis digital de imágenes es importante para la cuantización de resultados sobre las imágenes médicas y para la obtención de resultados más precisos. En los últimos años se han visto avances sobre esta área por el desarrollo de tecnologías que permiten la inspección del cuerpo humano y los avances computacionales, el desarrollo de algoritmos que se centran en la manipulación de neuroimágenes y por la creciente capacidad de cómputo en las máquinas para realizar trabajos que requieren más procesamiento y memoria.

Las Imágenes con Tensor de Difusión (DTI por sus siglas en inglés) permiten cuantificar el grado y la dirección de la difusión de las moléculas de agua en las fibras que forman la sustancia blanca del cerebro. A estas imágenes se les realiza una serie de procedimientos (cálculo de tensores de difusión, cálculo de la anisotropía fraccional, mapeo de colores y reconstrucción de los tractos) para construir una tractografía, la cual muestra información de las conexiones neuronales (tractos); con lo anterior, se puede realizar estudios de enfermedades, hallar tumores cerebrales, descubrir accidentes cerebrovasculares, entre otros[2]. La tractografía es la representación en 3D de la DWI; se muestra gráficamente

mediante un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca en los tres ejes del espacio. En general, se habla de una correlación entre DTI (6 direcciones o más), HARDI (50 direcciones o más) que son tipos de DWI que cambian debido a su protocolo de adquisición y la tractografía (representación de una DWI en 3D)[3].



## Capítulo 2

# Planteamiento del Problema

Uno de los problemas principales que tienen los médicos cirujanos en el momento de realizar un procedimiento quirúrgico en el cerebro es la incapacidad de prever las consecuencias neurológicas al manipular los tejidos cerebrales, por el desconocimiento de la forma en cómo están conectadas las neuronas en esa persona; la poca movilidad y exactitud del aparato quirúrgico al interior del cerebro son también una dificultad en dicho procedimiento. Diferentes consecuencias de estas dificultades son por ejemplo la pérdida de funciones motoras en las personas, generando también una disminución en su calidad de vida. Algunas de estas cirugías son la única alternativa que tiene la persona para su supervivencia, por lo que no pueden evitarlas.

La tractografía es la única técnica no invasiva que permite el estudio de los tractos de la sustancia blanca, y presenta ventajas en el asesoramiento del paciente y la planificación quirúrgica[4][5], junto con la neuronavegación permite que la cirugía se realice de forma más rápida y fácil, por la disminución de estímulos subcorticales[6][5]. Esta técnica de visualización de los tractos permite también el estudio en el procesamiento del dolor[7].

Existen diferentes programas computacionales que permiten realizar una tractografía por medio del ingreso de DWI/DTI, pero algunos de estos son difíciles de utilizar si no se tiene un conocimiento medio de computación y manejo de comandos, como lo es por ejemplo la librería FSL de Python, ya que algunos de sus componentes no poseen una interfaz gráfica para el usuario. Existen otros programas que proveen una interfaz de usuario pero requiere que se realice cada uno de los pasos para generar una tractografía manualmente, como por ejemplo 3DSlicer, lo que aumenta la complejidad para el entendimiento del usuario y los tiempos de análisis de estas.

La dificultad del manejo de las herramientas computacionales para generar una tractografía puede ocasionar un aumento de tiempos en investigación sobre estas y disminuir

el interés de los beneficiarios para aprender a manejarlas, por el conocimiento técnico requerido.

Teniendo en cuenta lo anterior y partiendo de la premisa de que las técnicas de computación se han desarrollado de una manera tal que cada vez se pueden realizar aplicaciones con mejor grado de usabilidad para facilidad a los usuarios, se define la siguiente pregunta:

¿Es posible realizar una herramienta tecnológica de visualización de los tractos neuronales por medio de análisis de tractografías y MRI que tenga un grado alto de usabilidad para los investigadores que quieran hacer un estudio sobre este tema?

## Capítulo 3

# Justificación

La tractografía permite la visualización en tres dimensiones de los tractos neuronales, también permite realizar estudios anatómicos y microestructurales del cerebro. En tal sentido, las imágenes de tensores de difusión (DT, por sus siglas en inglés), las cuales son un paso para generar la tractografía, proporcionan un medio para investigar la microestructura del tejido y la anatomía del cerebro[8].

Por otra parte, existen herramientas computacionales que tienen módulos para cada uno de los pasos que se debe realizar para crear una tractografía a través de una DWI o DTI, como lo son 3DSlicer[9] y FSL[10][11], MRtrix[12], Camino[13], entre otros.

En esta investigación se pretende desarrollar una herramienta que genere un beneficio a las personas que estén realizando un análisis neuronal que les permita tener un mapa cerebral del paciente y un acercamiento a cómo son sus conexiones sinápticas.

## Capítulo 4

# Objetivos

### 4.1. Objetivo General

Desarrollar una herramienta computacional de visualización de tractografía a partir de imágenes DTI y MRI, que ayude a conocer cómo se encuentra la estructura del cerebro y los tractos neuronales.

### 4.2. Objetivos Específicos

- Seleccionar las herramientas computacionales para la visualización, desarrollo y manejo de datos del proyecto que facilite la reconstrucción de una tractografía.
- Calcular los tensores de difusión a partir de imágenes DWI que permita obtener la DTI para reconstruir una tractografía.
- Reconstruir la imagen de tractografía cerebral a partir de los tensores de difusión calculados para la visualización tridimensional de los tractos.

## Capítulo 5

# Metodología

Inicialmente se hará una revisión al estado del arte sobre las herramientas computacionales existentes para el tratamiento de imágenes médicas enfocadas a tractografías, para tener conocimiento de cuáles se utilizan últimamente y cuáles son más usadas; se hará una lista de estas herramientas encontradas, y se realizará un cuadro comparativo entre ellas para saber con precisión qué ofrece cada una, para escoger la/las que más se ajuste a los objetivos planteados para este proyecto de investigación. Las funcionalidades que se necesitan son: conversión de las imágenes obtenidas en NIfTI, normalización de las imágenes (*eddy currents* y *EPI distortion*), extracción de los datos que no hagan parte del cerebro (*Skull Stripping*), cálculo de los tensores de difusión, cálculo de la anisotropía fraccional, mapeo de colores, reconstrucción tridimensional de los tractos (tractografía). Con el fin de conocer también los algoritmos para la reconstrucción tridimensional de los tractos, se profundizará en los algoritmos que ofrecen las herramientas seleccionadas previamente, con el fin de conocer sus características. Un factor importante al escoger la herramienta computacional será que brinde buenos resultados a la hora de reconstruir la tractografía (comparado con los métodos listados).

Luego, se realizará una búsqueda de bases de datos que contengan DWIs/DTIs y MRIs; se hará un listado de estas con sus respectivas referencias y restricciones. Se procederá a analizar y escoger los datos que mejor se ajusten al proyecto; para el cálculo de los tensores de difusión es necesario tener mínimo siete DWIs (de las cuales seis son con direcciones de gradiente diferentes y una más que contendrá las intensidades base, es decir, sin sensibilización a la difusión del gradiente). Entre más imágenes con diferentes direcciones de gradiente mejores resultados se obtendrán[14]. Los datos con los que se trabajarán serán de pacientes mayores de edad y menores a los 60 años, con intensidades de campo mayores o iguales a  $1,5T$ , valores de  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  o mayores y al menos

uno con  $b = 0 \text{ s/mm}^2$ , mínimo dos planos axiales de los tres existentes (axial, coronal y sagital), y un tamaño de vóxel de resolución media ( $2,5 \times 2,5 \times 2,5 \text{ mm}^3$ ) o mayor.

Con los datos ya obtenidos se realizará un código en Python que convierta las imágenes en un formato adecuado (NiFTI), si lo necesitan, con alguna de las herramientas escogidas anteriormente.

A continuación, se realizará una normalización a los datos de las imágenes DWI/DTI y MRI. Uno de los inconvenientes principales de EPI es la distorsión geométrica sustancial y la pérdida de señal que puede ocurrir debido a las inhomogeneidades del campo magnético cercanas a los límites entre el tejido y el aire. En las DWI/DTI y MRI las normalizaciones que se deben hacer son *eddy currents correction* y *EPI distortion correction*. Como lo que se quiere es realizar una tractografía basada en DWI y MRI, entonces las distorsiones deben corregirse con precisión para lograr resultados significativos[15]. Estas normalizaciones se harán en Python con el uso de alguna de las herramientas seleccionadas.

Después de aplicar una normalización a las imágenes, se harán pruebas a los resultados que arrojan dichos algoritmos. Esto se verificará basados en comparaciones directas entre las imágenes obtenidas haciendo las normalizaciones y otras sin normalizar, con el fin de corroborar si existen ventajas en hacer dichas normalizaciones al realizar las tractografías.

Con los datos normalizados y probados, se construirá un código en Python con el uso de alguna herramienta anteriormente seleccionada que permita remover tejidos, hueso y diferentes elementos que no hagan parte del cerebro. A esta funcionalidad también se le realizarán pruebas, esto con el fin de saber si se están eliminando correctamente los tejidos que no hacen parte del cerebro. Se propone un método basado en registro deformable con métrica de información mutua y campo de deformación limitada modelada (BSP) B-spline como alternativa cuando los datos de mapeo  $b_0$  no están disponibles. El método BSP se compara cualitativa y cuantitativamente con el método BOM utilizando el marco. Ambos métodos pueden reducir con éxito las distorsiones de EPI y mejorar significativamente la calidad de las cantidades derivadas de DT. [16]

Para la reconstrucción tractográfica, el primer paso que se realiza es obtener los valores y vectores propios los cuales son obtenidos en la diagonalización del tensor de difusión D y que describen las direcciones y difusividades aparentes a lo largo de los ejes de difusión principal[17]. Luego se hará el cálculo de la FA que entregará información sobre la anisotropía en cada tensor, y se hará un mapeo de colores dependiendo de la dirección mayor del agua que muestra cada tensor, para finalmente realizar la reconstrucción tridimensional de los tractos. El procedimiento anteriormente descrito se desarrollará

con las herramientas escogidas en el objetivo específico 1, y se generará un registro de software. Para la reconstrucción de los tractos se utilizan diferentes estrategias, estos estarán ligados a la librería con la que se trabaje.

## Capítulo 6

# Marco Teórico

*“El objetivo de los procedimientos de imágenes médicas es la generación de contraste con buena resolución espacial” [18].*

Inicialmente las imágenes de diagnóstico para generar un buen contraste de señal, se enfocaron en la densidad del tejido, pero fue hasta 1970 que la resonancia magnética entró en el campo de la medicina gracias a de Lauterbur PC, Mansfield P y Ernst R [19][18]. Una de las ventajas de la resonancia magnética es la calidad de resolución de contraste sobre la densidad del tejido (protón), y también de las propiedades de relajación del tejido. Tiempo después que se exploraron otros métodos para generar contraste a partir de propiedades de las moléculas de agua, aparecen las imágenes de difusión ponderadas (DWI) como resultado de los esfuerzos por investigadores como Stejskal, Tanner y Le Bihan [20].

Las imágenes DWI MR proporcionan un contraste de imagen basado en las diferencias en la magnitud de la difusión de las moléculas de agua dentro del cerebro. La difusión representa el movimiento térmico aleatorio de las moléculas, también conocido como movimiento browniano. La difusión dentro del cerebro está determinada por una variedad de factores que incluyen el tipo de molécula bajo investigación, la temperatura y la arquitectura microambiental en la que tiene lugar la difusión [21].

En 1990, las DWI empiezan a convertirse en una realidad en el campo de las imágenes clínicas, usadas para la detección temprana de accidentes cerebrovasculares agudos [20][22], con la disponibilidad de las EPI (Eco-Planar Imaging). Las secuencias de difusión basadas en EPI resolvieron los problemas de los artefactos con movimiento. Cuando observaron que el contraste de la materia blanca cambiaba de acuerdo con la dirección espacial de los gradientes de codificación de difusión [23][24] “sugirieron que esto se debía al hecho de que la difusión del agua en las fibras de materia blanca era más rápida en la



dirección de las fibras y más lenta perpendicular a ellas”. Surgen así las DTI modernas con el uso de un formalismo del tensor y el desarrollo de algoritmos computacionales que permiten la representación tridimensional para el conjunto de fibras.[25][18] El contraste de la señal DWI se puede cuantificar mediante los mapas del coeficiente de difusión aparente y actúa como una herramienta para la evaluación de la respuesta al tratamiento y la evaluación de la progresión de la enfermedad. La capacidad de detectar y cuantificar la anisotropía de la difusión conduce a un nuevo paradigma llamado imágenes de tensor de difusión (DTI).

## 6.1. Modelado de fibra

Las imágenes con tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés) es un método de neuroimagen que utiliza imágenes de resonancia magnética de protones para medir la difusividad del agua en volúmenes particulares (vóxeles) del cerebro. En la materia blanca, la difusividad está limitada direccionalmente por la vaina de mielina y al tomar medidas desde múltiples ángulos diferentes (de ahí el tensor), se puede medir la orientación de los tractos de sustancia blanca. La anisotropía fraccional (cuánta restricción direccional), la difusividad media y la difusividad axial frente a la radial proporcionan información sobre la integridad de la materia blanca y los cambios en diferentes trastornos cerebrales.

Los datos adquiridos pueden en este punto necesitar varios pasos de preprocesamiento según el escáner MRI, los parámetros de adquisición, la calidad de la imagen, el paquete de software utilizado y el enfoque del estudio. En la figura 6.1 se puede apreciar mejor cuales son los pasos que se deben seguir de manera secuencial, es común comenzar convirtiendo datos brutos en formatos de imagen específicos y adecuados. La normalización es un paso importante para el manejo de las posibles distorsiones en la adquisición las imágenes causadas por *eddy currents* y/o por el movimiento de la cabeza del paciente que son los artefactos más comunes, por lo tanto, un paso de preprocesamiento común y recomendado es corregir dichos artefactos. Las *eddy currents* se pueden corregir con un registro afín a la imagen *b0* y una corrección de movimiento con un registro de cuerpo rígido a *b0*. [26]

Para este tipo de pre procesamiento existe una gran cantidad de herramientas de software que realizan las correcciones en un solo paso, algunas de estas son: *FDT*, *AIR*, *DT\_Recon* así como *DTIC*, *DTIPrep*, *DIFF\_PREP* y *ExploreDTI*. [27]

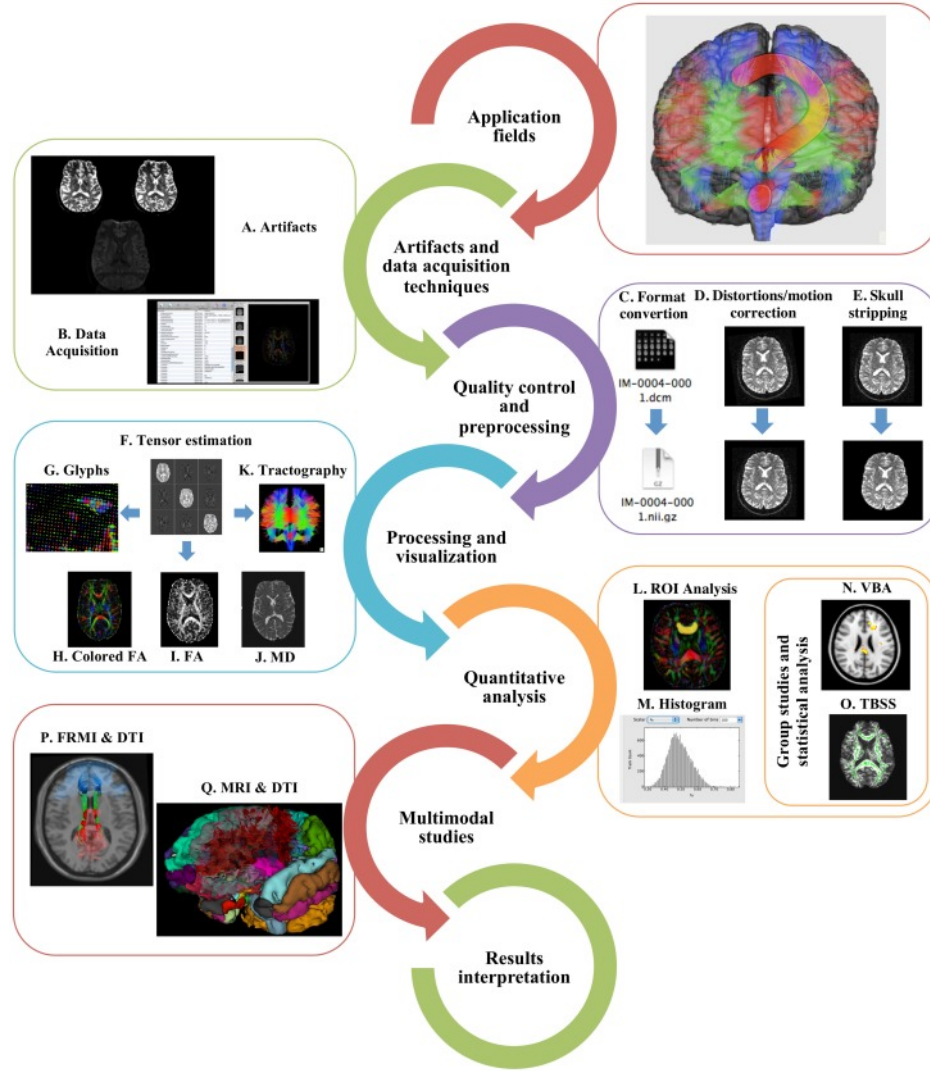


FIGURA 6.1: Flujo de trabajo que conllevan las DTI. Tomado de [26]

Para calcular los tensores de difusión se necesitan por lo menos siete imágenes DWI, de las cuales seis de ellas deben tener seis direcciones de gradientes diferentes, y una más (la imagen base), que debe tener los datos de intensidad originales, es decir, sin ningún grado de sensibilización de difusión sobre el gradiente ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) [28][29][30][31]. Con estas imágenes, se aplica la ecuación de Stejskal-Tanner 6.1 [32][28]:

$$S_k = S_0 \cdot e^{-b \cdot \hat{g}_k^T \cdot D \cdot \hat{g}_k} \quad (6.1)$$

Donde:

$S_k$  = Intensidad calculada después de aplicar  $k$  veces un gradiente sensibilizado de difusión en la dirección  $\hat{g}_k$

$S_0$  = imagen original sin sensibilización al gradiente de difusión

$b$  = factor de LeBihan [33] que describe la secuencia del pulso

$\hat{g}_k^T \cdot D \cdot \hat{g} \cdot k$  = coeficiente de difusión en dirección  $\hat{g}_k$

$D$  = tensor de difusión

La ecuación puede ser resuelta con el método de mínimos cuadrados[28] o algún otro método de regresión lineal[29][30][31] para el hallazgo del tensor de difusión  $D$ .

Los 3 ejes principales del tensor de difusión, denominados “vectores propios” o eigenvectors, se pueden calcular diagonalizando el tensor de difusión, como lo explican P. Mukherjee y colegas en [31]. Cada uno de esos eigenvectors tienen asociados un eigenvalue indicando la magnitud de ese vector, donde, el vector más largo indica que la difusión del agua es mayor en esa dirección y define también el eje del tracto de fibra del tejido[28][31]. Los tres vectores son ortogonales entre sí, y juntos definen una elipsoide que representa una isosuperficie de la probabilidad de difusión (Gaussiana)[28].

Una vez obtenidos los tensores de difusión, el siguiente paso es medir la difusión anisotrópica; “Estas medidas son útiles para describir la cantidad de organización de los tejidos y para localizar los vóxeles que probablemente contengan un solo tracto de sustancia blanca” [28]. Existen diferentes métodos como Anisotropía Fraccional (FA, por sus siglas en inglés), Anisotropía Relativa, y Ratio del volumen[34], la FA es la más utilizada[34][28]. Estos métodos entregan valores entre 0 y 1, donde entre más cercanos a 1 significa que la difusión es más anisotrópica, reflejando el modelo del elipsoide de una forma más alargada y los valores más cercanos a 0 refleja una figura más esférica[31].

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2} \cdot \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (6.2)$$

El FA mide el grado de direccionalidad de la difusividad intravoxel. También puede ser expresado de la siguiente manera [31]:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \cdot \frac{\sqrt{(\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_2 - D_{av})^2 + (\lambda_3 - D_{av})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (6.3)$$

Donde  $D_{av}$  es el promedio de difusividad y está dado por [31]:

$$D_{av} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (6.4)$$

Después de la obtención del grado de direccionalidad de la difusividad, a cada voxel se le asigna un color dependiendo de la dirección de la difusión mayor; generalmente se

asignan los colores rojo de izquierda-a-derecha, verde anterior-posterior y azul superior-inferior[35]. “La dirección de máxima difusividad se puede mapear utilizando canales de color rojo, verde y azul (RGB) con brillo de color modulado por FA, lo que resulta en un mapa resumen conveniente a partir del cual se puede determinar el grado de anisotropía y la dirección local de la fibra”[36][37].

Uno de los principales problemas con los métodos para para reconstruir una imagen de tractografía es que estos pueden generar falsos positivos y falsos negativos, por ejemplo, cuando dos tipos de tejidos están representados en el mismo vóxel, ruido, efectos de volumen parcial [38][39], cuando hay cruces entre fibras, o los “*kissing*”, y “*fanning*” tractos de fibra [38]. Los errores en la reconstrucción de la imagen de tractografía están ligados a varios factores como “el número de repeticiones de escaneo [40], el valor  $b$  de sensibilidad de difusión [41][42], el número de direcciones de muestreo de gradiente [43], el esquema de estas instrucciones [44][45], la resolución de espaciado de voxel [46], las compensaciones entre algunos de ellos [47] o incluso el fabricante del escáner [48]”[14]. Se puede disminuir la cantidad de falsos positivos usando otros métodos como alta resolución angular de imágenes de difusión (HARDI, por sus siglas en inglés) que utilizan más de seis direcciones de difusión [49][28].

La técnica DTI es un modelado de señal, junto con otras técnicas como *Diffusion kurtosis imaging* (DKI) y *High angular resolution diffusion imaging* (HARDI). [50] Existe también otro tipo de modelado de microestructura y tejido, como lo son: *Compartment models*, *Spherical deconvolution* y *Multi-tissue spherical deconvolution*. [50]

Los armónicos esféricos (SH, por sus siglas en inglés), provee una base para representar funciones complejas en la esfera unitaria, y como la señal HARDI es real y simétrico antipodalmente, puede ser representado como una combinación lineal de esas funciones bases [50]:

$$S(\theta, \phi) \approx \sum_{j=1}^n s_j Y_j(\theta, \phi) \quad (6.5)$$

o como se explica en [51]:

$$S(\theta, \phi) = \sum_i f_i \hat{A}_i R(\theta) \quad (6.6)$$

Donde:

$f_i$ : fracción de volumen de cada población  $i$  de fibra

$\hat{A}_i$ : operador representando una rotación en la dirección  $(\theta, \phi)$

$R(\theta)$ : función de respuesta axialmente simétrica que representa la atenuación de la señal ponderada medida a partir de una sola población de fibra orientada coherentemente.

Esto mismo puede ser representado como la convolución de la esfera unitaria en función de densidad de orientación de la fibra (fODF)  $F(\theta, \phi)$ :

$$S(\theta, \phi) = F(\theta, \phi) * R(\theta) \quad (6.7)$$

$F(\theta, \phi)$  contiene toda la información de fracciones de volumen que previamente dieron los parámetros  $f_i$ .

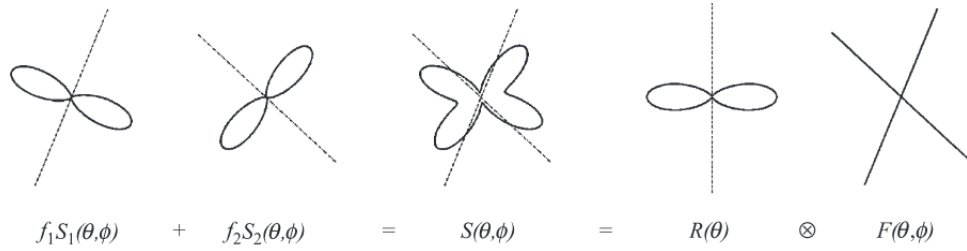


FIGURA 6.2: Ejemplo de la simulación de la señal en un vóxel que contiene 2 poblaciones de fibras con diferentes direcciones. Tomado de [51]

En el caso donde hay  $N$  poblaciones de fibra orientadas de forma distinta, la fibra ODF es simplemente la suma de  $N$  funciones Delta Dirac apuntando a la dirección de cada población y pesado por sus respectivas fracciones de volumen [51].

Las deconvoluciones esféricas (SD, por sus siglas en inglés), asume que la contribución de las poblaciones de fibra en los vóxeles son consideradas independientes, es decir, que no hay intercambio esencial entre las poblaciones de fibra de materia blanca en el tiempo de adquisición de las DWI [51] [50]. Partiendo de 6.6 y 6.7 se puede considerar la función de distribución de orientación de fibra (fODF) como  $F(n)$ :

$$S(g) = \int_{S_2} H(\arccos(n \cdot g)) F(n) dn$$

$$S(g) = (H * F)(g)$$

$$g = (\cos \phi \sin \theta, \sin \phi \sin \theta, \cos \theta)$$

Donde:

$n$ : denota la dirección a la que se orienta de la fibra.

\*: Convolución en la esfera unitaria.

Los datos HARDI son deconvolucionados con la función de respuesta de fibra para estimar la fibra ODF en cada vóxel; esta es una operación directa lineal si se hace sobre la base de esféricos armónicos. La deconvolución puede amplificar el ruido en los datos, es por esto que se utiliza una técnica de deconvoluciones esféricas con restricciones de no negatividad (Constrained spherical deconvolution, CSD) [52] lo que restringe la amplitud del fODF, así prohibiendo los datos negativos de los lóbulos laterales [50].

El kernel de respuesta de fibra generalmente se estima a partir de los datos en una máscara de vóxeles de alta anisotropía de estructura de fibra única coherente (ver [52]) en la cual cada uno de los vóxeles se orientan de modo que el vector propio principal del tensor de difusión se alinee con el eje  $z$ ; luego los armónicos esféricos zonales se ajustan a cada una de esas muestras de datos reorientados, y se promedian [50].

Para mejorar la reconstrucción de las fibras ODF, se deben agregar funciones de respuesta para la materia gris y el líquido cerebroespinal, como se desarrolló en [53] para CSD. [50]

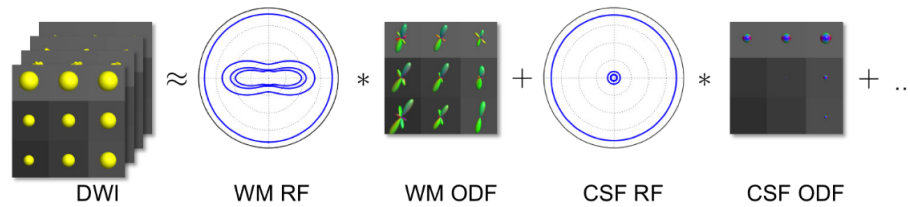


FIGURA 6.3: Los datos DWI pueden ser expresados como la suma de las convoluciones de tejidos como materia blanca, materia gris, líquido cerebroespinal, entre otros, con una función de respuesta de fibra. Tomado de [50]

## 6.2. Algoritmos de Tractografía

### Determinística

Este método puede clasificarse en dos grandes categorías: técnicas de propagación lineal y técnicas de minimización de energía. La propagación lineal, se basa en algoritmos que utilizan la información local del tensor para cada paso de la propagación. Se inicia en una región de interés llamado semilla y el trazado sigue el mayor tensor en cada vóxel y lo va conectando con el siguiente según la fracción de anisotropía y de máximo cambio

de dirección. La aproximación basada en la minimización de energía global tiene como objetivo encontrar el camino más energéticamente favorable entre dos vóxeles. Para ello, se calcula un mapa de probabilidad de conexiones y, así, desde un punto semilla se puede calcular un volumen de vóxeles conectados. [54]

### Probabilística

Este método se desarrolló con el objetivo de tratar de superar los problemas de la tractografía determinista limitando la incertidumbre, lo que hace es calcular una distribución que representa “que tan probable” es que cada camino no sea el correcto (mienta) a lo largo de una fibra. Esto lo hace rastreando las conexiones miles de veces, cada vez variando las orientaciones ligeramente (de acuerdo a su probabilidad). El conjunto de todos los posibles caminos se les conoce colectivamente como la probabilidad de conexión.

### Global

Este método busca reconstruir la geometría de toda la materia blanca que explica mejor los datos medidos de DWI, ya que se ha reconocido que la difusión es sensible a la geometría de la fibra subyacente [55] [50]; Se definen dos tipos de energía, una interna que relaciona los priores de la configuración de seguimiento de tractos esperado, y una energía externa que está relacionada con la probabilidad de los datos.

### Filtrada

Este tipo de tractografía se desarrolló para evitar el problema del desacomplamiento de los datos DWI con la distribución de los tractos generados [50]. Se hace una asignación de peso a cada *streamline*: un tractograma probabilístico completo se submuestra hasta que su conectividad regional caracterice la fuerza de la medición de difusión entre las regiones [56] [57] [58] [59] [60] [61] [50].

### Segmentación por paquetes y agrupamiento

Estos métodos se han desarrollado por el trabajo tedioso que es la delineación manual de puntos de interés (ROI) [50]. Los métodos basados en parcelación [62] [63] utilizan atlas predefinidos, mientras que los métodos de agrupamiento (*clustering*) agrupan los tractos con geometría consistente, y luego se etiquetan los paquetes de tractos como estructuras anatómicas conocidas basadas en la información del atlas [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [50].

## Capítulo 7

# Estado del Arte

En el año 2004, Jellison et al. [71] hacen una revisión de la anatomía de los tractos de materia blanca, basados en el modelo DTI: la aplicación de gradientes de campos magnéticos en diferentes direcciones sobre el cerebro permite medir la difusión del agua en este; donde la dirección de difusión máxima indica cuál es la orientación del tracto de fibra en la materia blanca. Esta difusión se puede representar con una matriz de números (matriz tensorial), y a su vez se puede visualizar como un elipsoide cuyo diámetro en cualquier dirección estima la difusividad en esa dirección y cuyo eje principal está orientado en la dirección de máxima difusividad. Esta matriz se le aplica una diagonalización para hallar un conjunto de tres vectores propios que representan los ejes principales y los correspondientes tres valores propios ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ). La reconstrucción de los tractos la realizan con el cálculo de la anisotropía fraccional en cada vóxel, hasta que este alcanza un valor de 0.2 y cuando el ángulo entre dos vóxeles es mayor a  $45^\circ$ . Mientras que en este artículo se basan en la anisotropía fraccional para el cálculo del tensor de difusión, en [72] el año 2008, Duque et al. hablan de otros métodos para esto como son la Anisotropía relativa y Ratio del volumen; también menciona dos algoritmos para reconstrucción de los tractos: *propagación lineal* y *minimización de la energía global*. En el 2011, Elhawary et al. [73], a parte del análisis de la materia blanca, utilizaron resonancias magnéticas funcionales (fMRI) para definir cortezas motoras, visuales, somatosensoriales y/o del lenguaje, para analizar la influencia de la resección de un tumor sobre el cerebro; utilizan el software 3D Slicer, segmentan el tumor y otras estructuras anatómicas de interés de forma manual. Más adelante, en el año 2017, Essayed et al [74] hablan sobre la importancia de la adquisición de los datos, en la cual resaltan que los más importantes son el número de direcciones del gradiente y el *b-value*; plantea los diferentes tipos de modelado de fibra como son: *la imagen de tensor de difusión* (DTI), la cual emplea típicamente 30 o menos direcciones de gradiente y un *b-value* cercano



a  $1000 \frac{s}{mm^2}$ ; los datos de *alta resolución angular* (HARDI), que utiliza más de 30 direcciones de gradientes y valores de *b-value* mayores a 1000; el *espectro de difusión de imágenes* (DSI), que utiliza múltiples *b-value* hasta  $7000 \frac{s}{mm^2}$  o superior; y *multi-capa* que adquieren múltiples *b-value*; los *Q-ball*; la *deconvolución esférica restringida* (CSD) y los *Modelos multi-tensor*. Hace una comparación entre los métodos de computación de una tractografía: determinístico y probabilístico, donde aclara que la primera generan una única conexión de fibra, mientras que la segunda apunta a detectar muchas posibles conexiones desde el punto de partida.

## 7.1. Herramientas para tratamiento de imágenes médicas y de algoritmos para reconstrucción de fibra

En 2011 Fillard et al [75] mencionan el papel que jugó la tractografía en la motivación de un proyecto ambiciosos para mapear el “conectoma” humano [76]. La disponibilidad de diferentes modelos de difusión y algoritmos de tractografía, y la incertidumbre de cuál es el método óptimo de reconstrucción de fibra, dados ciertos parámetros de imagen. En efecto de la competencia donde se realiza la comparación de los algoritmos, utilizados por los participantes a quienes se les brindó la posibilidad de usar cualquier combinación de herramientas y algoritmos que les permitiera llegar al mejor resultado, con la única restricción de que el método seleccionado debería ser automático y obviamente no podían dibujar fibras de manera manual. Se recalca adicionalmente que con el fin de poder hacer una evaluación cuantitativa, no permitieron algoritmos de tractografía probabilísticos en la competencia, aunque en aras de la exhaustividad, también incluyeron el algoritmo de tractografía probabilístico en FSL [77] el cual se considera uno de los algoritmos más utilizados dentro de la comunidad de la neurociencia.

Los 3 primeros puestos de las tractografías entregadas por los participantes se clasificaron de la siguiente manera.

Modelo de difusión: *MoG*

Tractografía: *Global tractography*

Conjunto de datos:  $3 \times 3 \times 3$ ,  $b = 2000$

Software: Matlab package

Puntuación Obtenida: 116 puntos (**Primer lugar**)

Modelo de difusión: *FOD-SH*

Tractografía: *Streamline with propagation direction following the FOD peak closest to*

*previous direction*

Conjunto de datos:  $6 \times 6 \times 6$ ,  $b = 2650$

Software: ExploreDTI

Puntuación Obtenida: 87 puntos (**Segundo lugar**)

Modelo de difusión: *2-DT*

Tractografía: *Streamline tractography with filtered estimation of propagation direction*

Conjunto de datos:  $3 \times 3 \times 3$ ,  $b = 1500$

Software: 3D Slicer

Puntuación Obtenida: 31 puntos (**Tercer lugar**)

Desde la creación del DTI-challenge en 2011 [78] el cual surge como grupo de trabajo internacional de médicos y científicos con el objetivo de estandarizar los métodos de tractografía para la neurocirugía ha permitido la estandarización de la evaluación de algoritmos de tractografías en un conjunto común de casos neuroquirúrgicos. Gracias a este tipo de competencias, se logró determinar un objetivo anatómico el cual está en el tracto piramidal cerebral, debido a su estructura bien definida, sus terminaciones, y sobre todo la contribución a las funciones motoras. Además, el cruce del tracto piramidal con el fascículo longitudinal superior y el cuerpo calloso hace de este un representante de las regiones de cruce de fibras que a menudo son un reto para las técnicas de tractografía.

Ya que el DTI-challenge utiliza para el preprocesamiento (Registro, segmentación y el cálculo de los tensores) el software 3D Slicer el cual es *open-source* [79], nos lleva a considerarlo una herramienta importante a evaluar para el proyecto.

En la reconstrucción de la tractografía, cada método es caracterizado por un modelo de difusión, un algoritmo de reconstrucción de fibra (*fiber tracking*) y un conjunto de regiones de interés anatómicas (ROIs). El modelo de difusión describe la función de densidad de probabilidad del desplazamiento de las moléculas de agua en los tejidos cerebrales. El algoritmo de reconstrucción de fibras reconstruye la trayectoria de las moléculas basado en la información direccional entregada por el modelo de difusión y las ROIs anatómicas. Los métodos de reconstrucción de fibras pueden ser divididos en cuatro categorías: determinísticos, probabilísticos, filtrados y globales. Los algoritmos determinísticos reconstruyen la trayectoria de un fascículo siguiendo la dirección principal de difusión en cada voxel [80]. Los algoritmos probabilísticos calculan la distribución de las rutas de fibra que emana de un punto semilla (*seed point*) dado y asignan un nivel de confianza a una trayectoria específica [81]. Los algoritmos de tractografía filtrada realizan la estimación simultánea multitensor y la tractografía de fibra dentro de un framework de filtrado Kalman [82]. Por último los métodos de tractografía global basados en energía

reconstruyen todas las fibras simultáneamente al optimizar una función de costos que mejor se ajusta a los datos medidos [83].

Se han encontrado diferentes análisis sobre el impacto de la variación en los parámetros de adquisición en las medidas escalares, uno de ellos con dos enfoques novedosos como le mencionan Barrio-Arranz et al [84], en 2015. El primero, enfocado en la tractografía, el cual esta basado en un número significativo de estudios clínicos que se llevan a cabo utilizando esta técnica. El segundo, en donde analizan las consecuencias de los cambios simultáneos en múltiples parámetros (número de direcciones de gradiente, *b-values* y la resolución de voxel). Para los algoritmos de tractografías cerebral completa la realizaron empleando dos diferentes algoritmos; Algoritmo de Tractografía de línea de corriente Runge-Kutta (RKT) y un algoritmo de tractografía global (GT) ambos usando el software DTITool. Las variaciones en los resultados de la tractografía se debieron a cambios en los parámetros de adquisición los cuales tienen influencia directa en las medidas escalares que eventualmente se derivan, lo cual puede cambiar el funcionamiento de los enfoques diferentes de tractografía. Se encontró que el modelo más popular del perfil de difusión se basa en la suposición Gaussiana, el cual permite modelar la difusión con una matriz de covarianza única, llamada tensor de difusión de segundo orden. Esta técnica es conocida como Imagen de tensor de difusión (DTI) y requiere de al menos seis direcciones de gradiente diferentes. Aunque al día de hoy es posible adquirir un mayor número de imágenes ponderadas por difusión, lo que permite modelos más complejos, generalmente conocidos como imágenes de difusión de alta resolución angular (HARDI). Las HARDI permiten modelar mejores arquitecturas de fibra complicadas, lo que nos lleva a considerar las HARDI como un mejor candidato para el proyecto.

En el 2015, Dennis et al [85], hacen un análisis de 9 diferentes algoritmos de seguimiento de fibra sobre escáneres de niños con lesión cerebral traumática (LCT), para ver cuán sensibles eran las matrices de conectividad; estos algoritmos habían sido evaluados previamente por ellos y son los más distinguidos y con mayor éxito entre LCT y control de niños que tienen más de un año después de la lesión. Estos algoritmos son: (Deterministas basados en tensor)

- FACT [86]
- Runge-Kutta de segundo orden (RK) [87]
- Streamline (SL) [88]
- Tensorline (TL) [89]

(Deterministas basados en las funciones de distribución de orientación derivadas de armónicos esféricos (ODFs, por sus siglas en inglés) de 4º orden)

- FACT
- RK

Los anteriores 6 fueron ejecutados en Diffusion Toolkit.

- Método de votación de Hough [90] que se basa en ODF representados por armónico esférico de 4° orden
- Índices de conectividad probabilísticas (PICO, por sus siglas en inglés) que fueron conducidas con *Camino*
- Probtrackx fue ejecutado después de Bedpostx [80].

Ellos extrajeron las regiones que no hacían parte del cerebro usando la función bet de FSL (con la imagen b0) y BrainSuite [91] BrainSuite para las imágenes T1-ponderadas (alineadas linealmente con una plantilla común utilizando un registro de 9 grados de libertad), y fueron refinadas por un experto neuroanatómico. Las imágenes DWI fueron corregidas de *eddy currents* con la herramienta de FSL *eddy correct*. Adicionalmente extrajeron etiquetas corticales por hemisferio con FreeSurfer (version 5) y fueron dilatadas con un kernel isotrópico de caja de 5 vóxeles de ancho para asegurar que los tractos se cruzan con los límites de las etiquetas corticales. También crearon un conjunto separado de matrices de conectividad normalizadas (por el número total de fibras reconstruidas) y matrices (normalizadas por conteo y por el volumen de ROI). Utilizaron clasificadores de máquinas de vectores de soporte (SVM, por sus siglas en inglés) para clasificar las características de conectividad (diferenciar los patrones de conectividad en TBI y el desarrollo normal) con la implementación de scikit-learn [92] 0.16.1. Compararon la longitud promedio y máximo del tramo reconstruido a través LCT y de los grupos de control en los diferentes algoritmos de tractografía y concluyeron que no hubo diferencias detectables entre estos grupos; también concluyeron que los modelos probabilísticos tuvieron más éxito en la reconstrucción de fibras largas. En la comparación realizada a los algoritmos de tractografía sobre las precisiones de la SVM asociada con las matrices, encontraron que los modelos basados en tensores (FACT-SL y FACT-TL) tenían la mayor precisión de clasificación y los modelos basados en ODF (FACT-HARDI y FACT-HARDIrk) tenían la mayor precisión.

En cuanto a las representaciones visuales de los atributos de las estructuras anatómicas del cerebro humano, en el 2015 Pujol et al [78] desarrollaron un algoritmo de renderizado de volumen esférico (SVR) que provee un mapa en 2D del volumen que permite hacer una mejor evaluación global y selección de características, el cual es utilizado para el análisis de imágenes cerebrales. Para generar los ROIs, utilizaron parcelación anatómica, con el

uso de FreeSurfer[93], aplicaron el esquema de parcelación de Laussane para subdividir estos ROI en otros más pequeños; luego, hicieron un registro de la imagen de MRI T1-ponderada a la imagen b0 de la imagen de DTI con la herramienta FLIRT (de FSL[94]) y aplicaron los parámetros de deformación a los ROI para crear un nuevo conjunto de estos (para construir la red estructural) en el espacio de imagen DTI. Después, construyeron la tractografía con Diffusion Toolkit [95], con el algoritmo de streamline tractography y al final aplicaron un filtro de spline sobre los tractos para suavizarlos.

Generalmente, los investigadores deben elegir las características que desean de cada herramienta ya sea para el modelado, el preprocesamiento o incluso la visualización para luego combinarlos en un solo script.

En el 2017, Poulin et al [96] hablan sobre la implementación de tractografía aplicando técnicas de deep learning. Utilizan un modelo de reconstrucción basado en perceptrones multicapa, un modelo secuencial de reconstrucción basado en una red neuronal recurrente, una evaluación cuantitativa del desempeño del reto de tractografía ISMRM 2015, y un examen cualitativo de las *streamlines* generadas en datos no vistos durante el entrenamiento. El objetivo de esta técnica de tractografía es entrenar un modelo para predecir la dirección en la que van los tractos. Basaron sus modelos en Feed-Forward Neural Network (FFNN), y en Recurrent Neural Network (RNN) [97], el segundo con el uso de Gated Recurrent Unit (GRU) [98]. La tractografía es generada utilizando un modelo ya entrenado, de forma iterativa como en la técnica de *streamline tractography*.

## Capítulo 8

# Cuadros comparativos

8.1. Herramientas para tratamiento de imágenes médicas

Nombre	Conversiones	Normalizaciones			Extracción de datos	Cálculos			
	NIFTI	Eddy Currents	EPI Distortion	Registro	Skull Stripping	Tensores de difusión	Anisotropía Fraccional	Mapeo de Colores	Tractografía
3D Slicer	Dicom(Module)	GTRACT(extension)	No (Automatizado)	Por Módulos	SkullStripperModule(Module)	Diffusion Tensor Estimation (Module)	Diffusion Tensor Scalar Measurements (Module)	Fiber Bundles (Module)	UKFTractography Label Seeding Fiducial Seeding FiberBundles Sequential Importance Sampling and Resampling (SISR) ROI Select
MRICron	dcm2niix	No							
FreeSurfer	mri_convert	eddy_correct	epidewarp.fsl	BBREGISTER o FLIRT	mri_watershed	dtifit			
FSL	No	Eddy	FUGUE	FDT (FLIRT, FNDT), TBSS	Brain Extraction Tool (BET)	FDT (DTIFIT, qboot)	DTI-FIT		TRACULA (bedpostx) FDT (BEDPOSTX, PROBTRACKX)
Diffusion Toolkit	Si	No				linear least-squares fitting method	Spherical Harmonic Basis method	standard FACT	SI (Interfax)
MRTRIX	mrcconvert	dwipreproc	dwipreproc	mrregister	5ttgen	dw2tensor	tensor2metric (igual a tensor2FA de la versión anterior)	tensor2metric (igual a tensor2vector de la versión anterior)	Global tractography FACT - Fiber Assigned by Continuous Tracking iFOD1 - First-order Integration over Fiber Orientation Distributions iFOD2 - Second-order Integration over Fiber Orientation Distributions NullDist1 / NullDist2 - Null Distribution tracking algorithms SD-STREAM - Streamlines tractography based on Spherical Deconvolution (SD) Tensor_Det Tensor_Prob
CAMINO	No			mbalign (usa FLIRT de FSL) - Ya no está soportado	No	modelfit, dtfit, wdtdfit, restore	fa	dteig, rgbscalaring	FACT EULER Fourth-order Runge-Kutta
BrainSuite	No		Registration-based distortion correctionFieldmap based distortion correction	Registration-based distortion correction	Brain Surface Extractor (BSE)	Diffusion Toolbox	Diffusion Toolbox	Diffusion Toolbox	Orientation distribution function (ODF)

TABLA 8.1: Cuadro comparativo de herramientas

Nombre	Tractografía	Paper	Link	Tipo de algoritmo	Scripts / Comandos
3DSlicer	Sequential Importance Sampling and Resampling (SISR)	jenemo, Mats & Bruu, Anders & Kikinis, Ron & Westin, Carl-Fredrik (2002). Regularized Stochastic White Matter Tractography Using Diffusion Tensor MRI. Med Image Comput Comput Assist Interv. 2488. 435-442. <a href="https://doi.org/10.1007/3-540-45786-0_54">https://doi.org/10.1007/3-540-45786-0_54</a>	<a href="https://www.researchgate.net/publication/221400717.Regularized_Stochastic_White_Matter_Tractography_Using_Diffusion_Tensor_MRI">https://www.researchgate.net/publication/221400717.Regularized_Stochastic_White_Matter_Tractography_Using_Diffusion_Tensor_MRI</a>	Probabilístico	Stochastic Tractography module
	UKFTractography	Reddy, C. P., & Rathi, Y. (2016). Joint multi-fiber NODDI parameter estimation and tractography using the unscented information filter. Frontiers in Neuroscience. 10(APR). <a href="https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00166">https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00166</a>	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147956">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147956</a>	Filtrado	UKF Tractography module
FreeSurfer	FDT (BEDPOSTX, PROBTRACKX)	Behrens T Woolrich M Jenkinson M Johansen-Berg H Nunes R et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging	<a href="http://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr03tbl/tr03tbl/">www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr03tbl/tr03tbl/</a>	Probabilística	probtrackx2
FSL					
Diffusion Toolkit	standard FACT	Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&amp;db=PubMed&amp;list_uids=9989633&amp;dopt=Abstract">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&amp;db=PubMed&amp;list_uids=9989633&amp;dopt=Abstract</a>	Probabilística	N/A
	2nd-order Runge-Kutta	White matter tractography using diffusion tensor deflection	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&amp;cmd=Retrieve&amp;dopt=AbstractPlus&amp;list_uids=12632468&amp;query_d=10&amp;itool=pubmed_docsum">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&amp;cmd=Retrieve&amp;dopt=AbstractPlus&amp;list_uids=12632468&amp;query_d=10&amp;itool=pubmed_docsum</a>		
MRtrix	Global tractography	Christiansen, D.; Reisert, M.; Dholander, T.; Sinaert, S.; Suetens, P. & Maes, F. Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model. NeuroImage, 2015, 123, 89-101.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26272729">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26272729</a>	Global	tcglobal
	FACT - Fiber Assigned by Continuous Tracking	Mori, S.; Crain, B. J.; Chacko, V. P. & van Zijl, P. C. M. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Annals of Neurology, 1999, 45, 265-269	<a href="https://pdfs.semanticscholar.org/e5bf/f81141dd62e4b3eb015f5191305f7a99f7b3.pdf">https://pdfs.semanticscholar.org/e5bf/f81141dd62e4b3eb015f5191305f7a99f7b3.pdf</a>	Determinístico	tcgen
	iFOD1 - First-order Integration over Fiber Orientation Distributions	Tournier, J.-D.; Calamante, F. & Connelly, A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. Int. J. Imaging Syst. Technol., 2012, 22, 53-66	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ima.22005/full">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ima.22005/full</a>	Probabilístico	tcgen
	iFOD2 - Second-order Integration over Fiber Orientation Distributions	Tournier, J.-D.; Calamante, F. & Connelly, A. Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions. Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2010, 1670	<a href="http://cds.isnm.org/protected/10MPProceedings/files/1670_4298.pdf">http://cds.isnm.org/protected/10MPProceedings/files/1670_4298.pdf</a>		tcgen
	NullDist1 / NullDist2 - Null Distribution tracking algorithms	Morris, D. M.; Embleton, K. V. & Parker, G. J. Probabilistic fibre tracking: Differentiation of connections from chance events. NeuroImage, 2008, 42, 1329-1339	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18619548">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18619548</a>		tcgen
	SD_STREAM - Streamlines tractography based on Spherical Deconvolution (SD)	Tournier, J.-D.; Calamante, F. & Connelly, A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. Int. J. Imaging Syst. Technol., 2012, 22, 53-66	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ima.22005/full">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ima.22005/full</a>	Determinístico	tcgen
	Tensor_Det	Basser, P. J.; Pajevic, S.; Pierpaoli, C.; Duda, J. & Aldroubi, A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. Magnetic Resonance in Medicine, 2000, 44, 625-632	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025519">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025519</a>		tcgen
	Tensor_Prob	Jones, D. Tractography Gone Wild: Probabilistic Fibre Tracking Using the Wild Bootstrap With Diffusion Tensor MRI. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2008, 27, 1268-1274	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779066">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779066</a>	Probabilístico	tcgen
CAMINO	FACT	Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., & van Zijl, P. C. M. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Annals of Neurology, 45, 265-269. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jecho.2007.08.009">https://doi.org/10.1016/j.jecho.2007.08.009</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989633">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989633</a>	Determinístico	Agregar opción -tracker fact
	EULER	-	-		Agregar opción -tracker euler
	Fourth-order Runge-Kutta	Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. Magnetic Resonance in Medicine, 44(4), 625-632. <a href="https://doi.org/10.1002/1522-2594(200010)44:4&lt;625::AID-MRM17&gt;3.0.CO;2-O">https://doi.org/10.1002/1522-2594(200010)44:4&lt;625::AID-MRM17&gt;3.0.CO;2-O</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025519">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025519</a>		Agregar opción -tracker rk4
BrainSuite	Orientation distribution function (ODF)	Stoodley, C. J., & Schnahmann, J. D. (2016). Functional topography of the human cerebellum. In: Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders: A Primer for Graduate Students (pp. 373-381). Springer International Publishing. <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-319-24551-5_51">https://doi.org/10.1007/978-3-319-24551-5_51</a>	<a href="https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-24551-5_51">https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-24551-5_51</a>	Probabilístico	Diffusion Toolbox ->Click on "Tractography"

TABLA 8.2: Cuadro comparativo de herramientas por sus algoritmos de tractografía



## 8.2. Algoritmos de tractografía

Tractografía	Descripción	Pros	Contras
Determinística	Reconstruyen la trayectoria de un fascículo siguiendo la dirección principal de difusión en cada voxel [87][78]. Siguen las direcciones principales de la fibra reveladas por el modelo de difusión y generan secuencias de puntos que se consideran fibras [75].	Los algoritmos básicos de tractografía de línea de corriente ( <i>streamline</i> ) son simples de adaptar para explotar múltiples fibras en cada vóxel [99]	Los resultados indican que GT produce consistentemente paquetes de fibras que cubren mayor volumen que RKT. [84]
		Son mas rápidos computacionalmente. Los errores de integración se acumulan a lo largo del camino y pueden conducir a grandes desviaciones de la verdadera trayectoria de la fibra subyacente.[100]	Los modelos probabilísticos tuvieron más éxito en la reconstrucción de fibras largas que los determinísticos [85]
		La tractografía determinística produce menos tractos inválidos que conducen a mejores resultados de conectividad que la tractografía probabilística. [101]	Producen solo una trayectoria reconstruida por <i>seed-point</i> , y por lo tanto, la ramificación de fascículos no será, en general, representada [102].
			No proporcionan ninguna indicación de la confianza que uno puede asignar a una trayectoria reconstruida, y por lo tanto, todas las trayectorias reconstruidas se consideran intrínsecamente como igualmente probables [102]
			Elección de la inicialización [103], sensibilidad a la dirección principal estimada, falta de una forma sencilla de calcular las estadísticas de los tractos y falta de información de conectividad entre las regiones del cerebro [104] [105]
			Los probabilísticos pueden tratar mejor los efectos de ruido de volumen parcial y el ruido en las direcciones estimadas de la fibra que los determinísticos [105]
			Los errores de integración se acumulan a lo largo del camino y pueden conducir a grandes desviaciones de la verdadera trayectoria de la fibra subyacente[100]
			Puede superar errores en la estimación de la estructura local, porque su objetivo es conectar dos regiones determinadas, contrario de las tractografías determinísticas y probabilísticas que no tienen información sobre la región en la que terminarán [106].
			El método de streamline produce muchos tractos incompletos, especialmente tractos de asociación, contrario de la tractografía global [106].
			El uso de un filtro causal proporciona estimaciones robustas de una precisión mucho mayor que las técnicas de estimación independientes, como las tractografías determinísticas [107]

TABLA 8.3: Comparación de tipos de tractografía - Determinístico

Tractografía	Descripción	Pros	Contras
Probabilística	Los algoritmos probabilísticos calculan la distribución de las rutas de fibra que emana de un punto semilla (seed point) dado y asignan un nivel de confianza a una trayectoria específica [81][78]. Repiten muchas veces la versión determinista perturbando aleatoriamente las direcciones principales, y producen mapas de conectividad. Estos mapas indican la probabilidad de que un vóxel determinado esté conectado a una posición de referencia[75].	El algoritmo de tractografía probabilístico en FSL [77] se considera uno de los algoritmos más utilizados dentro de la comunidad de la neurociencia [75]	Hacen suposiciones a priori sobre la forma de incertidumbre en los datos, formulando relaciones ad hoc [102]
		Los modelos probabilísticos tuvieron más éxito en la reconstrucción de fibras largas que los determinísticos [85]	Son computacionalmente más caros que los determinísticos [105] [108] [100]
		PICo y Protrackx para el método de Hough mostraron vías que están más consistentemente implicadas en la evidencia ultraestructural post mortem de la lesión axonal difusa (DAI, por sus siglas en inglés) en LCT [85].	Mantiene los errores intrínsecos de los algoritmos con aproximaciones locales como los determinísticos [100].
		Pueden tratar mejor los efectos de ruido de volumen parcial y el ruido en las direcciones estimadas de la fibra que los deterministas [105].	Los errores de integración se acumulan a lo largo del camino y pueden conducir a grandes desviaciones de la verdadera trayectoria de la fibra subyacente [100].
		Las salidas de los algoritmos probabilísticos generalmente están diseñadas para proporcionar un índice de conectividad que mida qué tan probable es que dos vóxeles estén conectados entre sí [105].	La tractografía determinística produce menos tractos invalidos que conducen a mejores resultados de conectividad que la tractografía probabilística [101].
		Una ventaja de las técnicas de tractografía probabilística es que se basan en funciones esféricas completas (como DT, ODF, PAS, etc.) y no en la dirección principal o máximos extraídos solos. Sin embargo, esto crea problemas cuando los perfiles de función esférica representan direcciones de difusión en lugar de fibra [105].	Puede superar errores en la estimación de la estructura local, porque su objetivo es conectar dos regiones determinadas, contrario de las tractografías determinísticas y probabilísticas que no tienen información sobre la región en la que terminarán [106].

TABLA 8.4: Comparación de tipos de tractografía - Probabilístico

Tractografía	Descripción	Pros	Contras
Filtrada	Los algoritmos de tractografía filtrada realizan la estimación simultánea multitensor y la tractografía de fibra dentro de un framework de filtrado Kalman [82] [78].	Dado que cada iteración comienza con una solución casi óptima proporcionada por la estimación previa, se mejora la convergencia del ajuste del modelo y se evitan naturalmente muchos mínimos locales [107].	Cuadro comparativo en el que se evidencia que no es el algoritmo de tractografía con los mejores resultados. Según tabla 2 [75].
		La estimación recursiva mejora en gran medida la precisión de la resolución de las orientaciones individuales y cede tramos inherentemente lisos a pesar de la presencia de ruido e incertidumbre [107].	
		Estima, en cada posición a lo largo de la fibra, el mejor modelo de flujo optimizado para la geometría local del tracto de fibra [109]	
		Incluso un número relativamente pequeño de partículas puede producir una tractografía mejorada [109].	
		La estimación iterativa en el filtro de Kalman mejora en gran medida la precisión de la resolución de las orientaciones individuales y cede tramos inherentemente lisos a pesar de la presencia de ruido e incertidumbre [107]	
		El uso de un filtro causal proporciona estimaciones robustas de una precisión mucho mayor que las técnicas de estimación independientes, como las tractografías determinísticas [107]	
		El uso del filtro Kalman unscented proporciona estimaciones robustas del modelo de fibra con una precisión mucho mayor que en las técnicas de estimación dependiente [110]	
Global	Los métodos de tractografía global basados en energía reconstruyen todas las fibras simultáneamente al optimizar una función de costos que mejor se ajusta a los datos medidos [83] [78]	Los algoritmos globales muestran mejoras en comparación con los algoritmos con aproximaciones locales como los determinísticos y probabilísticos [100].	Elegir una métrica para la cual las geodésicas representan las trayectorias de los caminos de las fibras no es sencillo [106]
		Los resultados indican que GT produce consistentemente paquetes de fibras que cubren mayor volumen que RKT [84]	El volumen de paquete de fibras depende en gran medida del número de gradientes cuando se emplea GT [84]
		La tractografía global fue el mejor método para la reconstrucción de una tractografía en [75] con Matlab package con un modelo de difusión MoG y un conjunto de datos Conjunto de datos: $3 \times 3 \times 3, b = 2000$ .	En cuanto a las estrategias de "multi-seeding", creemos que deben usarse con cuidado y solo si hay información adicional disponible para filtrar las conexiones no válidas [101].
		Puede superar errores en la estimación de la estructura local, porque su objetivo es conectar dos regiones determinadas, contrario de las tractografías determinísticas y probabilísticas que no tienen información sobre la región en la que terminarán [106].	Para las fibras de la materia blanca no es cierto que para cualquier par de regiones en el cerebro, existe una geodésica entre esas regiones [106].
		Puede manejar de manera eficiente la incertidumbre sobre la orientación de la fibra local, que refleja los efectos de volumen parcial causados por el cruce de fibras, o la baja señal / ruido local. [106]	En presencia de dos conexiones separadas entre dos regiones, solo se detecta una de ellas (la más corta en términos de distancia geodésica) [106]
		Permite construir tractos interhemisféricos entre cada par de regiones ubicadas en diferentes hemisferios [106]	La estimación de todo el tractograma del cerebro suele ser a menudo computacionalmente costosa [111]
		El método GT propuesto logró reconstruir los principales tractos de asociación y comisura, incluyendo las fibras uncinadas, fronto-temporales inferiores y las fibras callosas [106].	
		Proporciona una herramienta única para realizar una comparación entre conectividad anatómica y funcional, ya que puede aplicarse a redes grandes y proporcionar una medida de conectividad anatómica entre cada par de nodos de la red cerebral [106].	

TABLA 8.5: Comparación de tipos de tractografía - Filtrado y Global

### 8.3. Conclusiones

Según la comparación de los tipos de tractografía, el más adecuado es el algoritmo Global, ya que el Filtrado tiene menos *contras* pero no se encuentra mucha información sobre este.

Por lo tanto, se trabajará con la herramienta MRtrix, que es la única investigada que cuenta con la reconstrucción de los tractos con el algoritmo global.

La tractografía global que trabajan en MRtrix versión 3.0 utilizan un modelo llamado Convolución Esférica de Multitejido (*multi-tissue spherical convolution*) definido en [112] que extiende el método descrito en [113] de funciones de respuesta multicapa, y adopta el modelo presentado en [53] que considera el volumen parcial [114]. Estos métodos propuestos se explicarán en el siguiente capítulo.

## Capítulo 9

# Tractografía global multi-tejido multicapa

### 9.1. Tractografía global en bases de armónicos esféricos

En [50] proponen una respuesta de función multicapa en esféricos armónicos en el modelo generativo definido como parte del método de tractografía global en [113] y con el modelo de multitejido propuesto en [53].

La tractografía global basada en partículas representa el conjunto de fibras que se quiere reconstruir como un modelo de fibra  $M$  y cada partícula dentro de este de forma  $(x_i, n_i)$  que indican su posición y orientación, y sus conexiones de puntos finales entre partículas. Se busca maximizar la probabilidad posterior de  $M$  dado los datos  $D$ , que de acuerdo al teorema de Bayes y asumiendo un modelo exponencial [50] [115]:

$$P(M|D) \propto P(D|M)P(M) = e^{-E_{data}(M,D)/T} e^{-E_{con}(M)/T} = e^{-E(M)} \quad (9.1)$$

Se busca encontrar el mínimo global  $E(M)$ :

$$E(M) = E_{data}(M, D) + E_{con}(M)$$

*Donde:*

$E_{data}$ : energía externa. Probabilidad de los datos, se mide como el error medio cuadrado entre los datos medidos  $D$  y los datos predecidos  $D'$ , dado el modelo de fibra, para todos los b-values y direcciones de gradiente  $g$ .

$E_{con}$ : energía interna. Promueve la conexión de los datos y el suavizado de los tractos reconstruidos.

Se asume que no hay intercambio de moléculas de agua entre conjuntos o poblaciones de materia blanca por el tiempo de experimento de difusión ponderada y la distancia de movimiento de las partículas [115]; entonces cada segmento de la materia blanca tiene una contribución fija e igual a los datos predecidos  $D'_{WM}$  en la forma de kernel de respuesta de fibra  $K_b(\theta)$  [50].

### 9.1.1. Modelo generativo

Se puede simular la materia blanca con dirección de gradiente  $(g, b)$  rotando el kernel a lo largo de todos los segmentos e integrando sobre todos los segmentos de un voxel  $r$  [50][115]:

$$D'_{WM}(r, g, b) = \sum_{(x_i, n_i), x_i \in N(r)} w(\|r - x_i\|) K_b(\arccos(n_i \cdot g)) \quad (9.2)$$

$N(r)$  denota los vecinos del vóxel  $r$ .

En la base simétrica de armónicos esféricos [105], 9.2 se convierte en:

$$D'_{WM}(r, g, b) = K_b * \Psi(r, g) \quad (9.3)$$

Donde:

$*$ : Operador de convolución esférica.

$\Psi(r, g)$ : función de distribución de orientación (ODF) de esféricos armónicos de los segmentos en el voxel  $r$ . [50]

Se agregan otros kernels isotrópicos para el modelado de la materia gris y el fluido cerebroespinal, con el fin de dar cuenta de la contaminación parcial de volumen por otros tipos de tejidos. Cabe resaltar que en este experimento se usaron para el fluido cerebroespinal (CSF) y la materia gris, pero se sirve para modelar cualquier componente de señal isotrópico:

$$D'_{WM}(r, g, b) = K_b * \Psi(r, g) + \sum_j c_j(b) f_j(r) \quad (9.4)$$

Donde:

$c_j(b)$ : kernels isotrópicos.

$f_j(r)$ : fracción del componente isotrópico  $j$  en el vóxel  $r$ .

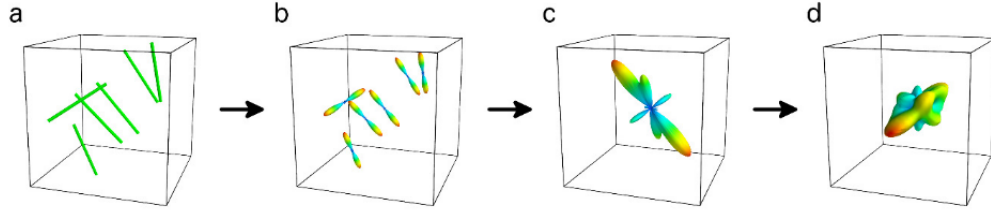


FIGURA 9.1: Modelo generativo. (a) Todos los píxeles posicionados en un vóxel. (b) Cada uno de ellos es representado como una función Delta Dirac en la base de armónicos esféricos. (c) La suma de estas funciones es el segmento de la función de distribución de orientación (ODF). (d) La convolución de este ODF con la función de respuesta de fibra es la señal simulada  $D'_{WM}$  Extraído de [50]

### 9.1.2. Probabilidad de los datos

Una vez se asume la probabilidad de los datos gaussiana, la **energía de los datos** se define como:

$$E_{data}(M, D) = k \left( \frac{\|D - D'\|^2}{QK_0^2} + \mu N_p \right) \quad (9.5)$$

Donde:

$k$ : Es un factor de ponderación

$Q$ : Es la cantidad de volúmenes DWI adquiridos

$K_0$ : Es la amplitud de la función de respuesta  $b = 0$ . (Función de respuesta de materia blanca)

$\frac{\|D - D'\|^2}{QK_0^2}$  Este término expresa el error cuadrático medio de los datos relativos al kernel.

$N_p$ : Número total de partículas

Debido a que  $K_0$  es proporcional a la intensidad de los datos DWI, el escalado asegura que la reconstrucción pueda utilizar diferentes protocolos de adquisición y esquemas de gradiente si necesidad de adaptar los parámetros.

$\mu N_p$  Este segundo términos impone un *L1-prior* sobre el número total de partículas  $N_p$  en el modelo, cada una de las cuales tiene un costo asociado  $\mu$  (El potencial de partículas)

Por otro lado la energía de conexión se define como en Reisert et al [113]

$$E_{con}(M) = \lambda \left( \sum_{X_i - X_j \in M} U_{bend}(X_i - X_j) - \nu N_c \right) \quad (9.6)$$

Donde:

$\nu$ : Es un potencial de conexión

$N_c$ : Número total de conexiones

$\sum U_{bend}(X_i - X_j)$  Este primer término comprende la energía de flexión (curvatura) total en todos los pares de segmentos conectados  $(X_i - X_j)$ , la cual se expresa como la distancia de los puntos finales conectados al punto medio entre ambos segmentos.

$\nu N_c$  Este segundo término introduce un potencial de conexión  $\nu$  para cada conexión, con  $N_c$  número total de conexiones, destinadas a alentar a las partículas a conectarse a sus segmentos vecinos.

los valores de ponderación  $\lambda$ ,  $k$  y los términos de energía de conexión determinan el equilibrio entre ambos. Generalmente un buen equilibrio depende del número de partículas requeridas, el cual está controlado por el peso  $w$  como se define en 9.2

### 9.1.3. Optimización

[50]

La optimización de 9.1 se logra con un algoritmo llamado Cadena de Markov de salto reversible Monte Carlo (RJCMC)[116], básicamente es una extensión de la metodología estándar de la cadena de Markov Monte Carlo que permite la simulación de la distribución posterior en espacios de dimensiones variables. Por lo tanto, la simulación es posible incluso si se desconoce el número de parámetros en el modelo.

Este algoritmo entonces permite obtener muestras aleatorias de la distribución posterior  $P(M|D)$ . Como en los métodos de recocido simulado, la temperatura  $T$  se reduce de manera gradual para aumentar la probabilidad de muestreo del máximo de  $P(M|D)$  o el mínimo de  $E(M)$ . De esta manera, el algoritmo propone en cada iteración un nuevo estado  $M'$ , obtenido como una perturbación aleatoria del estado actual  $M$ , y evalúa el Green's Ratio.

$$R = \min \left( 1, \frac{e^{-E(M')/T} p^{prop}(M|M')}{e^{-E(M)/T} p^{prop}(M'|M)} \right) \quad (9.7)$$



$p^{prop}(next|current)$ : Es la probabilidad de transición del estado actual a el próximo estado

De esta manera el estado propuesto  $M'$  es entonces aceptado con probabilidad  $R$ , o descartado de otra manera. Las transiciones incluyen entonces crear o eliminar una partícula, cambiarla de posición y orientación de manera aleatoria o por sus vecinos conectados, y conectar los puntos finales de una partícula a los finales de otra en su vecindad.

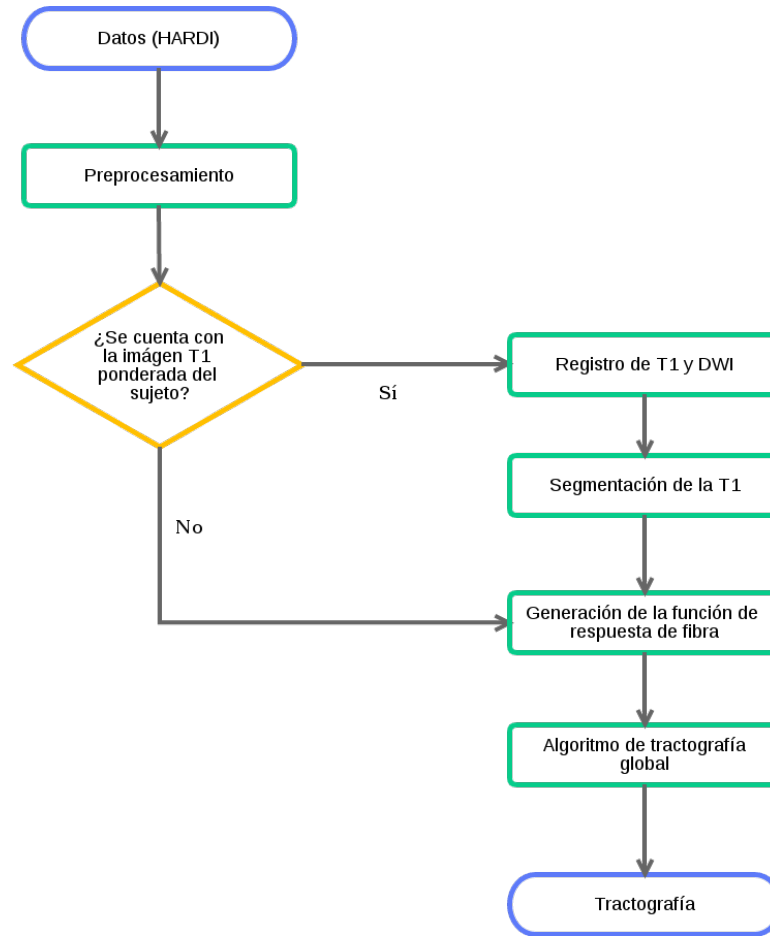
Con cada cambio en las partículas en un voxel  $r$ , las fracciones isotrópicas  $f_j(r)$  son actualizadas evaluando la diferencia entre los datos medidos  $D$  y la señal predicha de WM  $D'_{WM}$ . Ya que por definición, la diferencia es igual a otros compartimentos tisulares, se introduce una fracción isotrópica adicional de WM residual llamada  $f_{res}WM$  con el kernel correspondiente  $c_{WM}(b)$ , definido como la parte isotrópica del kernel de materia blanca  $K_b(\theta)$ . Todas las fracciones isotrópicas, incluida la WM residual, se estiman entonces como un ajuste de mínimos cuadrados lineal no negativos.

$$D - D'_{WM} = \sum_j c_j(b) f_j + c_{WM}(b) f_{res}WM \quad (9.8)$$

## Capítulo 10

# Resultados Obtenidos

La herramienta MRtrix utiliza un modelado diferente (de micro-estructura y tejido) al propuesto en la metodología y objetivos específicos (de señal), que representa de una mejor manera los datos en cuanto a que varios tipos de tejido pueden estar representados en el mismo vóxel, pueden haber cruces entre estos y esto puede generar falsos positivos o negativos si se representa con el modelo DTI; es por esta razón que no se siguieron los pasos descritos en la metodología a detalle.



(a)

FIGURA 10.1: Procesos que se realizaron para generar la tractografía

Dentro del **preprocesamiento**, se realizan correcciones a las imágenes con los comandos *dwidenoise* [117] [118] [119], *dwipreproc* [120] [121] [122] [123] [124], *dwibiascorrect* [125] [126] [122] de MRtrix que hacen una supresión de ruido, corrección de *eddy currents* y corrección de la distorsión de la homogeneidad (si es posible), y corrección de inhomogeneidad de campo B1, en ese orden; también se genera una tabla de gradiente con el comando *mrconvert* [127] y por último se genera una máscara para los datos DWI con el comando *dwi2mask* [128] [129].

El **registro** de las imágenes se realizó únicamente a las que contengan la imagen T1 ponderada del sujeto, se hace el registro con la herramienta de FSL: *flirt* [130] [131] [132], ya que con la herramienta propuesta en MRtrix *mrregister* [133] [134] solo cuenta con una métrica de diferencia de cuadrados, la cual recomienda únicamente con imágenes de alto rango de contraste e intensidad comparables (ver este post [135]). Dentro del registro se realiza inicialmente una segmentación de la T1 con *bet*, lo que permite eliminar cualquier tejido o ruido que se encuentre por fuera del área del cerebro que se necesita;

después se corre el comando *flirt* para obtener la matriz de cuerpo rígido con 6 grados de libertad (3 rotaciones + 3 traslaciones) y por último se realiza la segmentación de los tipos de tejido con el comando *fast* con la que se obtiene la segmentación de materia blanca requerida, y adicionalmente entrega la segmentación de fluido cerebroespinal y de materia gris. Con estos datos obtenidos, se corre de nuevo el comando *flirt* para calcular la función de costo, la cual permite mediante un proceso iterativo encontrar el mejor alineamiento de los volúmenes 3D (con *boundary-based-registration*(BBR) para este procesamiento intra sujeto) [136].

La **segmentación** de la T1 ponderada se realiza con el comando *5ttgen* [137] [138] que utiliza la herramienta FSL.

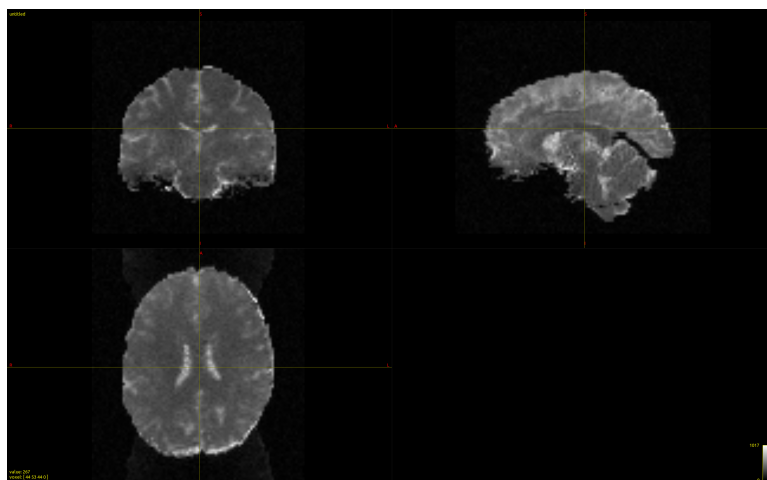
La generación de la **función de respuesta** para la deconvolución esférica depende de si se tiene la imagen T1 ponderada; si se tiene, entonces el proceso que se realiza es: primero, hacer el registro de las imágenes DWI y T1, luego hacer la segmentación de la T1, con los comandos escritos anteriormente, y luego se ejecuta el comando de MRtrix *dwi2response* [139] con la opción *msmt\_5tt* [53]. Si no se tiene la imagen T1, simplemente se saltan los pasos de registro y segmentación y se ejecuta el comando *dwi2response* con la opción *dhollander* [129] [140].

Por último, se ejecuta el comando de MRtrix *tckglobal* [141] [112] junto con la imagen preprocesada DWI y las funciones de respuestas entregadas con el comando anterior, y este, genera los tractos.

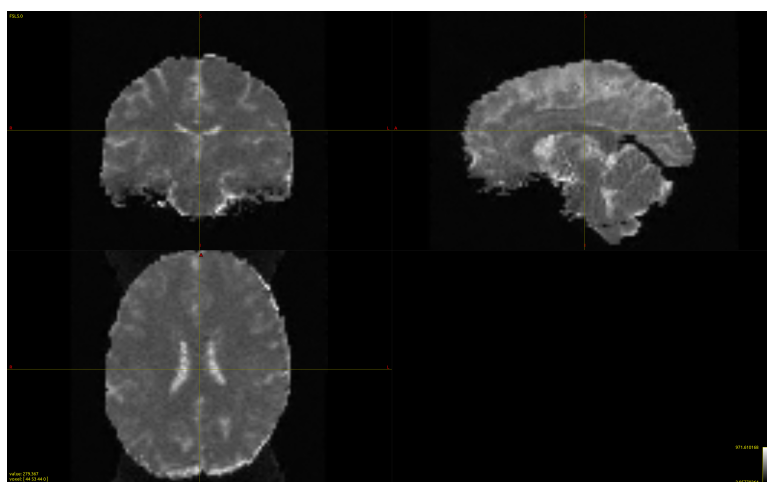
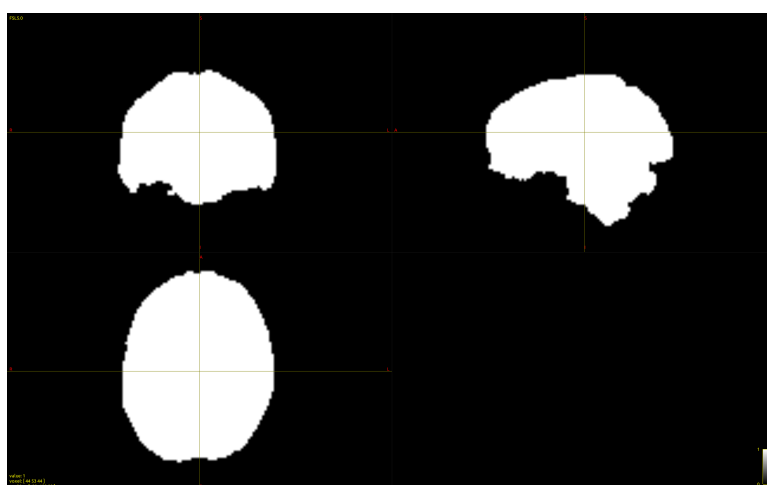
Como se puede ver, no fue necesario hacer el cálculo de los tensores de difusión, cálculo de la anisotropía fraccional, mapeo de colores, tampoco es completamente necesario la segmentación de las imágenes ni el registro, sólo si se cuenta con las imágenes de T1 ponderadas del sujeto.

La herramienta MRtrix utiliza algunos comandos de otras herramientas, por ejemplo, en *dwi2response* utiliza algunos comandos de FSL.

Los datos utilizados fueron extraídos de: Tractometer - ISMRM 2015 Tractography challenge - Data [142]. En la figura 10.2 y 10.3 se muestran los resultados del procesamiento con estos datos.



(a) Imagen DWI sin procesamiento

(b) Imagen DWI después de ejecutar *dwidenoise*, *dwipreproc* y *dwibiascorrect*

(c) Máscara para imagen DWI

FIGURA 10.2: Difusión isotrópica de 2 mm, con 32 direcciones de gradiente, valor  $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup>. También contiene una imagen  $b = 0$  y un volumen opcional  $b = 0$ , con dirección de codificación de fase invertida. Para más información dirigirse a [143]

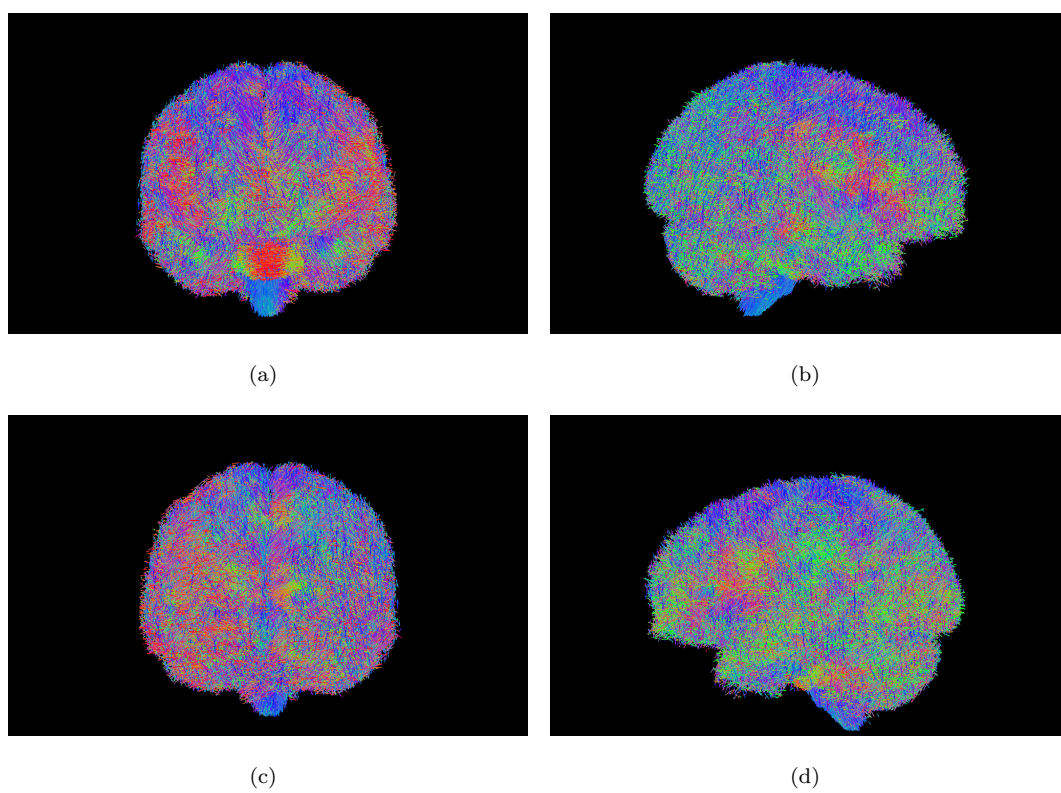


FIGURA 10.3: Resultado de aplicar los pasos descritos en este capítulo **sin registro ni segmentación**.

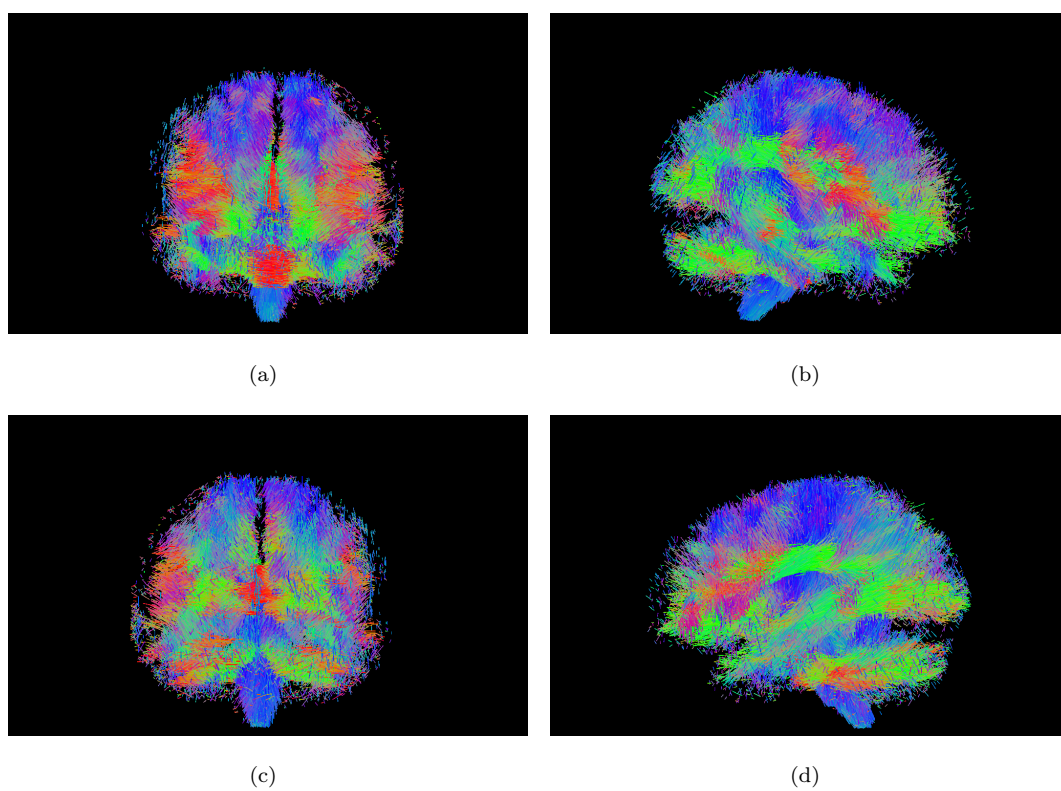


FIGURA 10.4: Resultado de aplicar todos los pasos descritos en este capítulo.

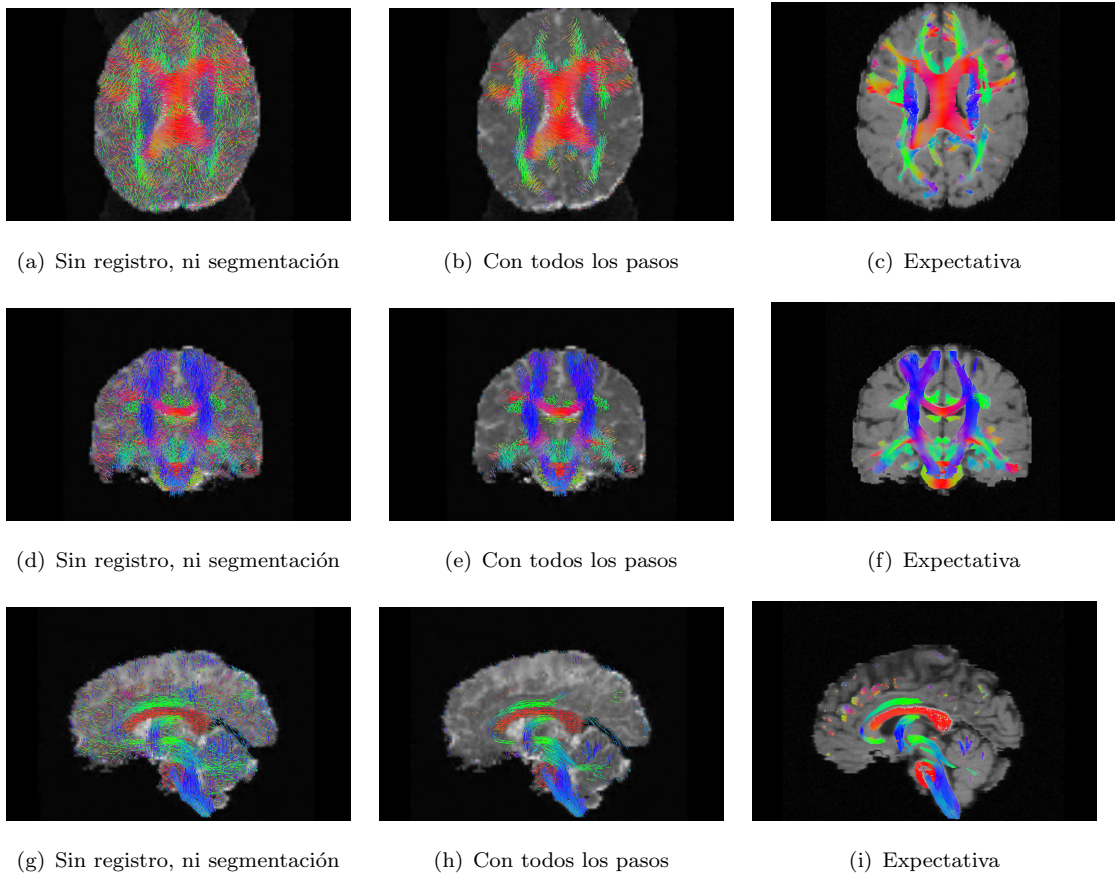


FIGURA 10.5: Comparación entre los resultados, con base T1. Las imágenes (a), (b) y (c) se encuentran en corte axial. Las imágenes (d), (e) y (f) en corte coronal. Las imágenes (g), (h) y (i) se encuentran en corte sagital.

En la competencia ISMRM 2015[144], en la cual participaron 20 equipos que tenían como objetivo hacer una reconstrucción de una tractografía la cual contó con más de 96 diferentes resultados de tractografía entregados por los 20 grupos de investigación de diferentes países en el cual se encontró que la mayoría de algoritmos de última generación producen tractogramas que contienen el 90 % de los paquetes de verdad que se esperaban. Se resalta que los mismos tractogramas contienen muchos mas paquetes inválidos que validos. Con el objetivo de hacer una comparación cuantitativa de las tractografías generadas, escogieron una conjunto de datos incluido en los datos Q3 liberado por Human Connectome Project (HCP)[145], específicamente el sujeto 100307, para realizar una tractografía global de fibra de todo el cerebro. Entre muchas otras configuraciones, el Human Connectome Project cuenta con unos escáneres que están equipados con unas bobinas de gradiente de alta gama, lo que habilita las intensidad de gradiente de codificación de difusión de  $100mTm^{-1}$  lo cual es una gran diferencia en comparación con los escáneres estándar de resonancia magnética que solo soportan  $(30 - 40)mTm^{-1}$ , adicionalmente permite una configuración de alta resolución de  $1,25mm$  isotrópicos y 270 gradientes de dirección. También resalta que todos los conjuntos de datos tienen



correcciones de movimiento de cabeza, eddy currents y susceptibilidad a distorsiones. Para más información de los protocolos empleados en los conjuntos de datos del proyecto se pueden encontrar en <http://humanconnectome.org>. Finalmente para realizar la tractografía global de fibra usaron MITK Diffusion con los siguientes parametros: 900,000,000 de iteraciones, un longitud de partícula de  $1mm$ , un ancho de partícula de  $0,1mm$  y un peso de partícula de  $0,002$ , mas aún repitieron la tractografía con los parámetros antes descritos 6 veces y combinaron los resultados de los tractogramas de todo el cerebro en un solo gran conjunto de datos que consiste en más de 5,000,000 de streamlines. La segmentación de los paquetes fue realizada por un radiólogo experto de manera manual ubicando la inclusión y exclusión de las regiones de interés (ROI). En total extrajeron 25 paquetes que cubren la asociación, proyección y fibras comisurales en todo el cerebro. Parte de los resultados los mostramos a continuación en la Figura 10.6 como una expectativa con la cual comparamos nuestros resultados obtenidos.

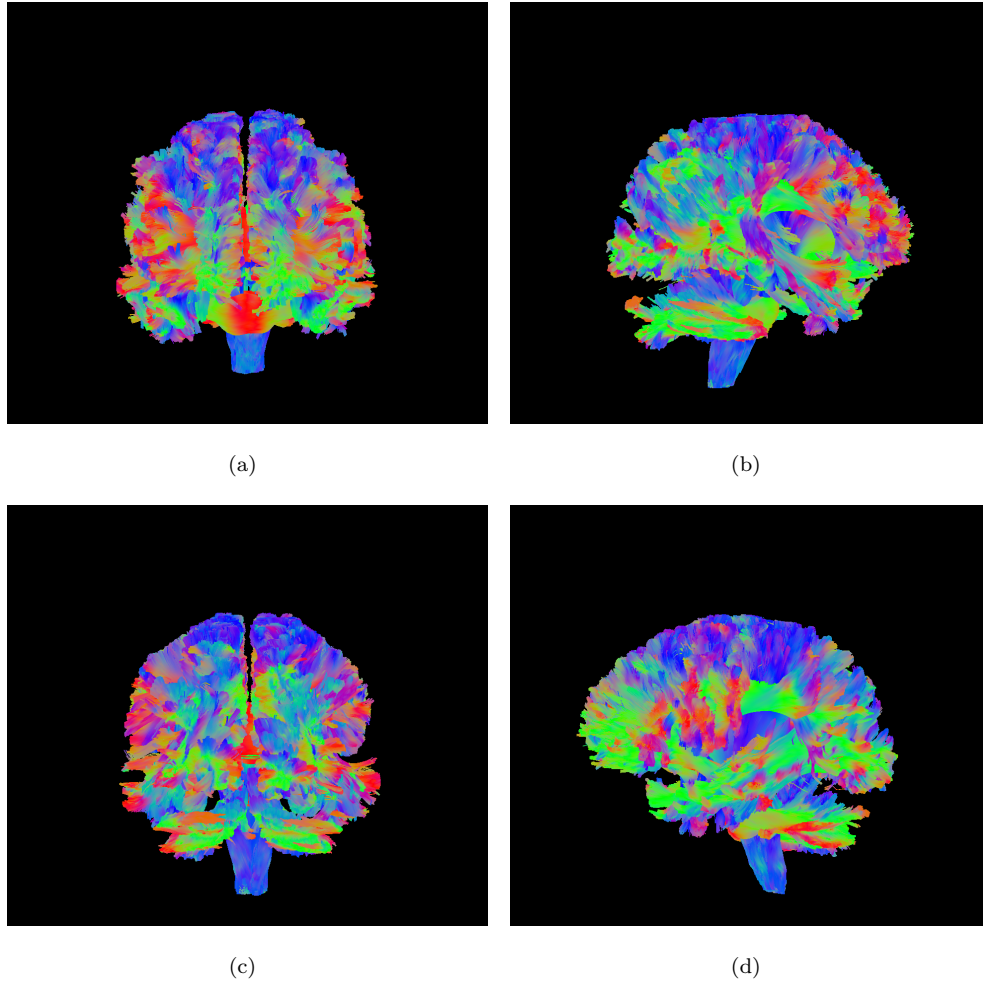
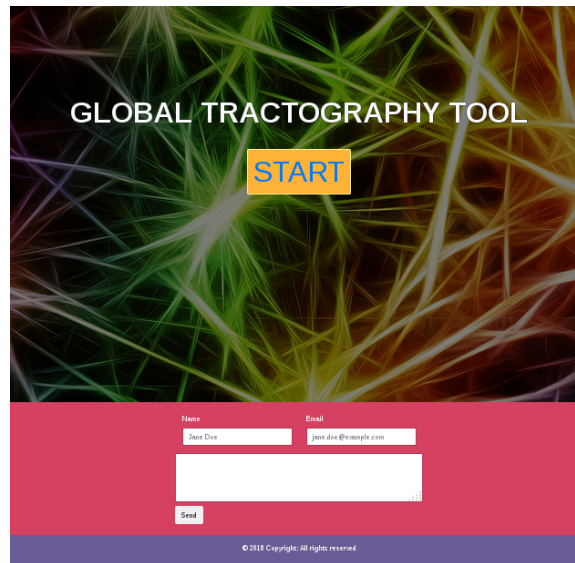


FIGURA 10.6: Resultado objetivo de la competencia ISMRM 2015 [144]

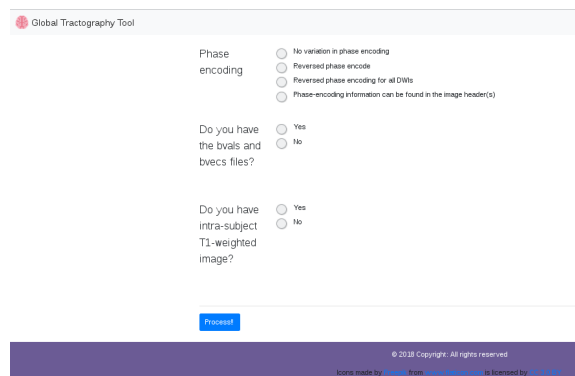
Se desarrolló una página web con el *framework* **Django**[146].



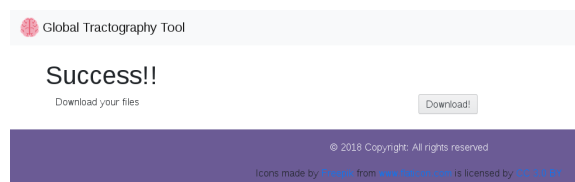
La herramienta de software que se desarrolló, es una herramienta de prueba; el código fuente de esta se encuentra en [147].



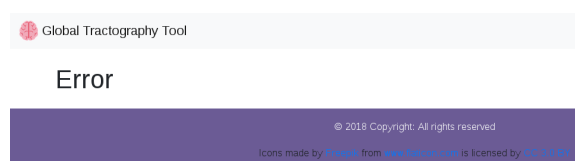
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURA 10.7: Vistas de la página web desarrollada

## Capítulo 11

# Conclusiones y Trabajos Futuros

Las tractografías son un método importante para el estudio de la materia blanca por su característica de recolección de información *in vivo*.

Para generar un buen análisis se debe hacer una normalización de las imágenes antes de realizar la reconstrucción de las tractografías, para eliminar diferentes errores como *Eddy Currents Correction* (eddy) y *Distortion Correction*, como lo muestran en [148].

El desarrollo tecnológico ha permitido un avance en el estudio de diferentes áreas como en la neurología, reduciendo tiempos de investigación (por la automatización de los procesos) y evitando la agregación de errores por el ser humano.

Por medio de tractografías se puede construir un mapa cerebral para encontrar las neuronas afectadas por tumores, su ubicación y para la toma de decisiones en extracción quirúrgica de estos.

Se desarrolló una página web en la que el usuario únicamente debe ingresar los archivos de difusión con otras características adicionales como los archivos de *bvalues* y *bvectors*, los archivos T1 del sujeto y su máscara, si con ellos cuenta. Es una herramienta fácil de utilizar y las personas no necesitarán instalar ninguna herramienta ni contar con conocimientos de computación.

Se propone como trabajo futuro incorporar en la página web una herramienta para visualizar los resultados obtenidos.

Se analizaron las diferentes herramientas encontradas en la revisión del estado del arte, y se escogió la que mejor se adaptaba al objetivo del proyecto; además, se realizó un cuadro comparativo de estas herramientas con las funcionalidades buscadas para generar una tractografía.

Se realizó un cuadro comparativo de los algoritmos de tractografía, con sus *pros* y *contras* para escoger cuál era la mejor opción (tractografía global).

Se cambió el modelo a utilizar que se había planeado inicialmente *Diffusion Tensor Imaging (DTI)* por uno que permite obtener mejores resultados *High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI)* según los artículos consultados en el proyecto. Se adoptó el modelo de microestructura y tejido utilizado en MRtrix (multitejido multicapa).

La herramienta MRtrix es una herramienta muy completa y potente para todo lo que tiene que ver con el análisis de la materia blanca.

Se descubrió también que muchas personas que utilizan herramientas como esta, hacen procesamientos manuales como lo son la selección de las partes de interés (ROIs) o aumento en la intensidad de los colores de las imágenes; por lo tanto se plantea como trabajo futuro el mejoramiento de algoritmos que permitan una buena segmentación de los tractos y tejidos y uno que realce los colores de las partes interesadas en las imágenes.

Se logró hacer una reconstrucción de los tractos con la herramienta MRtrix.

Los resultados de una tractografía varían mucho dependiendo de la resolución con la que se toman los datos, los escáneres con los cuales son tomados y los gradientes de dirección.

Los resultados obtenidos de imagen sin registro ni segmentación difieren mucho del resultado de la competencia ISMRM 2015, se generan muchos tractos inexistentes. Por el contrario, el resultado obtenido de imagen con registro y segmentación tiene más concordancia con los obtenidos en esa competencia, sin embargo, en esta última se obtiene un mejor resultado ya que realizan la tractografía 6 veces, luego unen los resultados en un solo tractograma y seguidamente hacen una segmentación de fibras de forma manual (realizada por un experto); mientras que en este proyecto se realiza la tractografía una sola vez y no se utiliza ninguna herramienta de forma manual.

# Bibliografía

- [1] José Vicente Manjón Herrera, Monserrat Robles Viejo, and Luis Marti Bonmati. *Segmentación Robusta de Imágenes de RM cerebral*. Universidad Politécnica de Valencia, 2006.
- [2] Carlos Romero, Juan Pablo Ghisi, Juan Mazzucco, and Alejandro Ternak. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. *Revista argentina de neurocirugía*, 21(1):0–0, 2007.
- [3] Juan José Sánchez Fernández, Ángel Olazábal Zudaire, and Manuel Monreal Bosch. Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión. 2013.
- [4] Jeffrey Berman PhD. Diffusion **MR** tractography as a tool for surgical planning. *Clinical Functional MRI*, pages 205–214, 2009. doi: 10.1016/j.mric.2009.02.002.
- [5] Zhang F. Unadkat P. Cosgrove G. R. Golby A. J. & O'Donnell L. J. Essayed, W. I. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *NeuroImage: Clinical*, pages 659–672, 2017. doi: 10.1016/j.nicl.2017.06.011.
- [6] Gambini A. Castellano A. Carrabba G. Acerbi F. Fava E. Giussani C. Cadioli M. Blasi V. Casarotti A. Papagno C. Gupta A.K. Gaini S. Scotti G. Falini A. Bello, L. Motor and language dti fiber tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *NeuroImage vol. 39*, pages 369–382, 2008.
- [7] J. Deus. ¿se puede ver el dolor? *Reumatología Clínica*, pages 228–232, 2009. doi: 10.1016/j.reuma.2008.02.003.
- [8] Verma R. Lee S. & Melhem E. R. Nucifora, P. G. Diffusion-tensor mr imaging and tractography: Exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology*, pages 367–384, 2007. doi: 10.1148/radiol.2452060445.
- [9] Vosburgh K Kikinis R, Pieper SD. 3d slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. *Intraoperative Imaging Image-Guided Therapy*, pages 277–289, 2014. ISSN 978-1-4614-7656-6.

- [10] Krzysztof J. Gorgolewski, Oscar Esteban, David Gage Ellis, Michael Philipp Nottter, Erik Ziegler, Hans Johnson, Carlo Hamalainen, Benjamin Yvernault, Christopher Burns, Alexandre Manhães-Savio, Dorota Jarecka, Christopher J. Markiewicz, Taylor Salo, Daniel Clark, Michael Waskom, Jason Wong, Marc Modat, Blake E Dewey, Michael G. Clark, Michael Dayan, Fred Loney, Cindee Madison, Alexandre Gramfort, Anisha Keshavan, Shoshana Berleant, Basile Pinsard, Mathias Goncalves, Dav Clark, Ben Cipollini, Gael Varoquaux, Demian Wassermann, Ariel Rokem, Yaroslav O. Halchenko, Jessica Forbes, Brendan Moloney, Ian B. Malone, Michael Hanke, David Mordom, Colin Buchanan, WOLFGANG M. PAULLI, Julia M. Huntenburg, Christian Horea, Yannick Schwartz, Rosalia Tungaraza, Shariq Iqbal, Jens Kleesiek, Sharad Sikka, Caroline Frohlich, James Kent, Martin Perez-Guevara, Aimi Watanabe, David Welch, Chad Cumba, Daniel Ginsburg, Arman Eshaghi, Erik Kastman, Salma Bougacha, Ross Blair, Benjamin Acland, Ashley Gillman, Alexander Schaefer, B. Nolan Nichols, Steven Giavasis, Drew Erickson, Carlos Correa, Ali Ghayoor, René Küttner, Christian Haselgrove, Dale Zhou, R. Cameron Craddock, Daniel Haehn, Leonie Lampe, Jarrod Millman, Jeff Lai, Mandy Renfro, Siqi Liu, Jörg Stadler, Tristan Glatard, Ari E. Kahn, Xiang-Zhen Kong, William Triplett, Anne Park, Conor McDermottroe, Michael Hallquist, Russell Poldrack, L. Nathan Perkins, Maxime Noel, Stephan Gerhard, John Salvatore, Fred Mertz, William Broderick, Souheil Inati, Oliver Hinds, Matthew Brett, Joke Durnez, Arielle Tambini, Simon Rothmei, Sami Kristian Andberg, Gavin Cooper, Ana Marina, Aaron Mattfeld, Sebastian Urchs, Paul Sharp, K Matsubara, Daniel Geisler, Brian Cheung, Andrew Floren, Thomas Nickson, Nicolas Pannetier, Alejandro Weinstein, Mathieu Dubois, Jaime Arias, Claire Tarbert, Kai Schlamp, Kesshi Jordan, Franz Liem, Victor Saase, Robbert Harms, Ranjeet Khanuja, Kornelius Podranski, Guillaume Flandin, Dimitri Papadopoulos Orfanos, Isaac Schwabacher, Daniel McNamee, Marcel Falkiewicz, John Pellman, Janosch Linkersdörfer, Jan Varada, Fernando Pérez-García, Andrew Davison, Dmitry Shachnev, and Satrajit Ghosh. *nipy/nipype*: Release 0.13.1, May 2017. URL <https://doi.org/10.5281/zenodo.581704>.
- [11] Krzysztof Gorgolewski, Christopher D Burns, Cindee Madison, Dav Clark, Yaroslav O Halchenko, Michael L Waskom, and Satrajit S Ghosh. *Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python*. *Front Neuroinform*, 5, 08 2011. ISSN 1662-5196. doi: 10.3389/fninf.2011.00013. URL <http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2011.00013>.
- [12] J-Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. *Mrtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions*. *International Journal of Imaging Systems*

- and Technology*, 22(1):53–66, 2012. ISSN 1098-1098. doi: 10.1002/ima.22005. URL <http://dx.doi.org/10.1002/ima.22005>.
- [13] S. Nedjati-Gilani K. K. Seunarine M. G. Hall G. J. Parker D. C. Alexander P. A. Cook, Y. Bai. Camino: Open-source diffusion-mri reconstruction and processing. *14th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, page 2759, 2006. doi: 10.1002/ima.22005. URL <http://camino.cs.ucl.ac.uk/index.php>.
- [14] Tristán-Vega A Martín-Fernández M Aja-Fernández S Barrio-Arranz G, de Luis-García R. Impact of mr acquisition parameters on dti scalar indexes: A tractography based approach. *PLoS ONE*, page 10, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0137905. URL <http://camino.cs.ucl.ac.uk/index.php>.
- [15] D. M. Morris M. A. Ralph K. V. Embleton, H. A. Haroon and G. J. Parker. Distortion correction for diffusion-weighted mri tractography and fmri in the temporal lobes. *Human Brain Mapping*, 31(10):1570–1587, 2010. doi: 10.1002/hbm.20959.
- [16] Chang L.-C. Walker L. Lemaitre H. Barnett A. S. Marengo S.-& Pierpaoli C. Wu, M. Comparison of epi distortion correction methods in diffusion tensor mri using a novel framework. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention: MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 11(2):321–329, 2008.
- [17] Lee-J. E. Lazar M. & Field A. S. Alexander, A. L. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, (4):316–329, 2007. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011.
- [18] Das C. J. Sharma R. & Gupta A. K Baliyan, V. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World Journal of Radiology*, 8(9):785—798, 2016.
- [19] Tal Geva. Magnetic resonance imaging: Historical perspective. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 8:573—580, 2006.
- [20] Denis Le Bihan. Diffusion mri: what water tells us about the brain. *EMBO Molecular Medicine*, 6(5):569—573, 2014.
- [21] TAGM Huisman. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, 10(1A):S163, 2010.
- [22] Marier J Vavrek R Hedges LK Pekar J Turner R, Le Bihan D. Echo planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology*, 177(2):407–414, 1990.

- [23] Mintonovitch J Chileuitt L Shimizu H Kucharczyk J Wendland MF-Weinstein PR Moseley ME, Cohen Y. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and t2-weighted mri and spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(2):330—346, 1990.
- [24] Philippe Douek, Robert Turner, James Pekar, Nichoias Patronas, and Denis Le Bihan. Mr color mapping of myelin fiber orientation. *Journal of computer assisted tomography*, 15(6):923–929, 1991.
- [25] Peter J Basser, James Mattiello, and Denis LeBihan. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, 66(1):259–267, 1994.
- [26] José M Soares, Paulo Marques, Victor Alves, and Nuno Sousa. A hitchhiker’s guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in neuroscience*, 7, 2013.
- [27] Zhexing Liu, Yi Wang, Guido Gerig, Sylvain Gouttard, Ran Tao, Thomas Fletcher, and Martin Styner. Quality control of diffusion weighted images. In *Proceedings of SPIE—the International Society for Optical Engineering*, volume 7628, page 76280J. NIH Public Access, 2010.
- [28] Lauren J O’Donnell and Carl-Fredrik Westin. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurgery Clinics*, 22(2):185–196, 2011.
- [29] Peter J Basser, James Mattiello, and Denis LeBihan. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the nmr spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3):247–254, 1994.
- [30] Peter J Basser, James Mattiello, and Denis LeBihan. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, 66(1):259–267, 1994.
- [31] P Mukherjee, SW Chung, JI Berman, CP Hess, and RG Henry. Diffusion tensor mr imaging and fiber tractography: technical considerations. *American Journal of Neuroradiology*, 29(5):843–852, 2008.
- [32] Peter J Basser. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine*, 8(7):333–344, 1995.
- [33] Denis Le Bihan and Peter J Basser. Molecular diffusion and nuclear magnetic resonance. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*, pages 5–17, 1995.
- [34] E. Roa A. Duque and J. Castedo. Anatomía de la sustancia blanca mediante tractografía por tensor de difusión. *Radiología*, pages 99–111, 2008.
- [35] Michael Lipton, Pratik Mukherjee, and Kirk Welker. Asfnr guidelines for clinical application of diffusion tensor imaging.

- [36] Philippe Douek, Robert Turner, James Pekar, Nichoias Patronas, and Denis Le Bihan. Mr color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr*, 15(6):923–929, 1991.
- [37] Brian J Jellison, Aaron S Field, Joshua Medow, Mariana Lazar, M Shariar Salamat, and Andrew L Alexander. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *American Journal of Neuroradiology*, 25(3):356–369, 2004.
- [38] Mette R Wiegell, Henrik BW Larsson, and Van J Wedeen. Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor mr imaging. *Radiology*, 217(3):897–903, 2000.
- [39] Setsu Wakana, Arvind Caprihan, Martina M Panzenboeck, James H Fallon, Michele Perry, Randy L Gollub, Kegang Hua, Jiangyang Zhang, Hangyi Jiang, Prachi Dubey, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, 36(3):630–644, 2007.
- [40] Jonathan AD Farrell, Bennett A Landman, Craig K Jones, Seth A Smith, Jerry L Prince, Peter CM van Zijl, and Susumu Mori. Effects of snr on the accuracy and reproducibility of dti-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5 t. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 26(3):756, 2007.
- [41] Chris A Clark and Denis Le Bihan. Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(6):852–859, 2000.
- [42] S Bisdas, DE Bohning, N Bešenski, JS Nicholas, and Z Rumboldt. Reproducibility, interrater agreement, and age-related changes of fractional anisotropy measures at 3t in healthy subjects: effect of the applied b-value. *American Journal of Neuroradiology*, 29(6):1128–1133, 2008.
- [43] Derek K Jones. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor mri: a monte carlo study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(4):807–815, 2004.
- [44] Bennett A Landman, Jonathan AD Farrell, Craig K Jones, Seth A Smith, Jerry L Prince, and Susumu Mori. Effects of diffusion weighting schemes on the reproducibility of dti-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5 t. *Neuroimage*, 36(4):1123–1138, 2007.
- [45] Wei Gao, Hongtu Zhu, and Weili Lin. A unified optimization approach for diffusion tensor imaging technique. *Neuroimage*, 44(3):729–741, 2009.



- [46] Derek K Jones, Thomas R Knösche, and Robert Turner. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion mri. *Neuroimage*, 73:239–254, 2013.
- [47] Liang Zhan, Neda Jahanshad, Daniel B Ennis, Yan Jin, Matthew A Bernstein, Bret J Borowski, Clifford R Jack, Arthur W Toga, Alex D Leow, and Paul M Thompson. Angular versus spatial resolution trade-offs for diffusion imaging under time constraints. *Human brain mapping*, 34(10):2688–2706, 2013.
- [48] Michela Pievani, Nicola Filippini, Martijn P Van Den Heuvel, Stefano F Cappa, and Giovanni B Frisoni. Brain connectivity in neurodegenerative diseases—from phenotype to proteinopathy. *Nature Reviews Neurology*, 10(11):620, 2014.
- [49] Maxime Descoteaux, Elaine Angelino, Shaun Fitzgibbons, and Rachid Deriche. Regularized, fast, and robust analytical q-ball imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 58(3):497–510, 2007.
- [50] Daan Christiaens. Data-driven local and global reconstruction of white matter fibres in diffusion-weighted imaging. 2016.
- [51] J-Donald Tournier, Fernando Calamante, David G Gadian, and Alan Connelly. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted mri data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3):1176–1185, 2004.
- [52] J-Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion mri: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*, 35(4):1459–1472, 2007.
- [53] Ben Jeurissen, Jacques-Donald Tournier, Thijs Dhollander, Alan Connelly, and Jan Sijbers. Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion mri data. *NeuroImage*, 103:411–426, 2014.
- [54] LAURA SEGURA RODA. Creación de un atlas de la sustancia blanca cerebral para la extracción automática de fascículos axonales. 2016.
- [55] Christian Beaulieu. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8):435–455, 2002.
- [56] Anthony J Sherbondy, Robert F Dougherty, Rajagopal Ananthanarayanan, Dharmendra S Modha, and Brian A Wandell. Think global, act local; projectome estimation with bluematter. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 861–868. Springer, 2009.

- [57] Anthony J Sherbondy, Matthew C Rowe, and Daniel C Alexander. Microtrack: an algorithm for concurrent projectome and microstructure estimation. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 183–190. Springer, 2010.
- [58] Robert E Smith, Jacques-Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. Sift: spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *Neuroimage*, 67:298–312, 2013.
- [59] Robert E Smith, Jacques-Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. Sift2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. *Neuroimage*, 119:338–351, 2015.
- [60] Alessandro Daducci, Alessandro Dal Palù, Alia Lemkaddem, and Jean-Philippe Thiran. Commit: convex optimization modeling for microstructure informed tractography. *IEEE transactions on medical imaging*, 34(1):246–257, 2015.
- [61] Franco Pestilli, Jason D Yeatman, Ariel Rokem, Kendrick N Kay, and Brian A Wandell. Evaluation and statistical inference for human connectomes. *Nature methods*, 11(10):1058, 2014.
- [62] Demian Wassermann, Nikos Makris, Yogesh Rathi, Martha Shenton, Ron Kikinis, Marek Kubicki, and Carl-Fredrik Westin. On describing human white matter anatomy: the white matter query language. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 647–654. Springer, 2013.
- [63] R. Barrett L. D’Anna S. Tsermentseli L. Goldstein F. Dell’Acqua, L. Lacerda and M. Catani. Megatrack: a fast and effective strategy for group comparison and supervised analysis of large-scale tractography datasets, 2015.
- [64] Lauren J O’Donnell and Carl-Fredrik Westin. Automatic tractography segmentation using a high-dimensional white matter atlas. *IEEE transactions on medical imaging*, 26(11):1562–1575, 2007.
- [65] Yan Xia, U Turken, Susan L Whitfield-Gabrieli, and John D Gabrieli. Knowledge-based classification of neuronal fibers in entire brain. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 205–212. Springer, 2005.
- [66] Ulas Ziyen, Mert R Sabuncu, W Eric L Grimson, and Carl-Fredrik Westin. Consistency clustering: a robust algorithm for group-wise registration, segmentation and automatic atlas construction in diffusion mri. *International journal of computer vision*, 85(3):279–290, 2009.

- [67] Hai Li, Zhong Xue, Lei Guo, Tianming Liu, Jill Hunter, and Stephen TC Wong. A hybrid approach to automatic clustering of white matter fibers. *NeuroImage*, 49(2):1249–1258, 2010.
- [68] Pamela Guevara, Delphine Duclap, Cyril Poupon, Linda Marrakchi-Kacem, Pierre Fillard, Denis Le Bihan, Marion Leboyer, Josselin Houenou, and J-F Mangin. Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. *Neuroimage*, 61(4):1083–1099, 2012.
- [69] Qian Wang, Pew-Thian Yap, Guorong Wu, and Dinggang Shen. Application of neuroanatomical features to tractography clustering. *Human brain mapping*, 34(9):2089–2102, 2013.
- [70] Dorothée Vercruysse, Daan Christiaens, Frederik Maes, Stefan Sunaert, and Paul Suetens. Fiber bundle segmentation using spectral embedding and supervised learning. In *Computational Diffusion MRI*, pages 103–114. Springer, 2014.
- [71] Brian J Jellison, Aaron S Field, Joshua Medow, Mariana Lazar, M Shariar Salamat, and Andrew L Alexander. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *American Journal of Neuroradiology*, 25(3):356–369, 2004.
- [72] Alicia Duque, E Roa, and J Castedo. Anatomía de la sustancia blanca mediante tractografía por tensor de difusión. *Radiología*, 50(2):99–111, 2008.
- [73] Haytham Elhawary, Haiying Liu, Pratik Patel, Isaiah Norton, Laura Rigolo, Xenophon Papademetris, Nobuhiko Hata, and Alexandra J Golby. Intraoperative real-time querying of white matter tracts during frameless stereotactic neuronavigation. *Neurosurgery*, 68(2):506–516, 2011.
- [74] Walid I Essayed, Fan Zhang, Prashin Unadkat, G Rees Cosgrove, Alexandra J Golby, and Lauren J O’Donnell. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *NeuroImage: Clinical*, 15:659–672, 2017.
- [75] Pierre Fillard, Maxime Descoteaux, Alvina Goh, Sylvain Gouttard, Ben Jeurissen, James Malcolm, Alonso Ramirez-Manzanares, Marco Reisert, Ken Sakaie, Fatima Tensaouti, et al. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion mr phantom. *Neuroimage*, 56(1):220–234, 2011.
- [76] David C Van Essen, Stephen M Smith, Deanna M Barch, Timothy EJ Behrens, Essa Yacoub, Kamil Ugurbil, Wu-Minn HCP Consortium, et al. The wu-minn human connectome project: an overview. *Neuroimage*, 80:62–79, 2013.

- [77] Timothy EJ Behrens, H Johansen Berg, Saad Jbabdi, Matthew FS Rushworth, and Mark W Woolrich. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*, 34(1):144–155, 2007.
- [78] Sonia Pujol, William Wells, Carlo Pierpaoli, Caroline Brun, James Gee, Guang Cheng, Baba Vemuri, Olivier Commowick, Sylvain Prima, Aymeric Stamm, et al. The dti challenge: toward standardized evaluation of diffusion tensor imaging tractography for neurosurgery. *Journal of Neuroimaging*, 25(6):875–882, 2015.
- [79] Steve Pieper, Michael Halle, and Ron Kikinis. 3d slicer. In *Biomedical Imaging: Nano to Macro, 2004. IEEE International Symposium on*, pages 632–635. IEEE, 2004.
- [80] Peter J Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Jeffrey Duda, and Akram Aldroubi. In vivo fiber tractography using dt-mri data. *Magnetic resonance in medicine*, 44(4):625–632, 2000.
- [81] TEJ Behrens, H Johansen-Berg, MW Woolrich, SM Smith, CAM Wheeler-Kingshott, PA Boulby, GJ Barker, EL Sillery, K Sheehan, O Ciccarelli, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature neuroscience*, 6(7):750, 2003.
- [82] Rudolph Emil Kalman. A new approach to linear filtering and prediction problems. *Journal of basic Engineering*, 82(1):35–45, 1960.
- [83] J-F Mangin, Pierre Fillard, Yann Cointepas, Denis Le Bihan, Vincent Frouin, and Cyril Poupon. Toward global tractography. *Neuroimage*, 80:290–296, 2013.
- [84] Gonzalo Barrio-Arranz, Rodrigo de Luis-García, Antonio Tristán-Vega, Marcos Martín-Fernández, and Santiago Aja-Fernández. Impact of mr acquisition parameters on dti scalar indexes: a tractography based approach. *PloS one*, 10(10):e0137905, 2015.
- [85] Emily L Dennis, Gautam Prasad, Madelaine Daianu, Liang Zhan, Talin Babikian, Claudia Kernan, Richard Mink, Christopher Babbitt, Jeffrey Johnson, Christopher C Giza, et al. Fiber tracking in traumatic brain injury: Comparison of 9 tractography algorithms. In *International Workshop on Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries*, pages 33–44. Springer, 2015.
- [86] Susumu Mori, Barbara J Crain, Vadappuram P Chacko, and Peter Van Zijl. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*, 45(2):265–269, 1999.

- [87] Peter J Basser, James Mattiello, and Denis LeBihan. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, 66(1):259–267, 1994.
- [88] Thomas E Conturo, Nicolas F Lori, Thomas S Cull, Erbil Akbudak, Abraham Z Snyder, Joshua S Shimony, Robert C McKinstry, Harold Burton, and Marcus E Raichle. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(18):10422–10427, 1999.
- [89] Mariana Lazar, David M Weinstein, Jay S Tsuruda, Khader M Hasan, Konstantinos Arfanakis, M Elizabeth Meyerand, Benham Badie, Howard A Rowley, Victor Haughton, Aaron Field, et al. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Human brain mapping*, 18(4):306–321, 2003.
- [90] Iman Aganj, Christophe Lenglet, Neda Jahanshad, Essa Yacoub, Noam Harel, Paul M Thompson, and Guillermo Sapiro. A hough transform global probabilistic approach to multiple-subject diffusion mri tractography. *Medical image analysis*, 15(4):414–425, 2011.
- [91] David W Shattuck and Richard M Leahy. Brainsuite: an automated cortical surface identification tool. *Medical image analysis*, 6(2):129–142, 2002.
- [92] Fabian Pedregosa, Gaël Varoquaux, Alexandre Gramfort, Vincent Michel, Bertrand Thirion, Olivier Grisel, Mathieu Blondel, Peter Prettenhofer, Ron Weiss, Vincent Dubourg, et al. Scikit-learn: Machine learning in python. *Journal of machine learning research*, 12(Oct):2825–2830, 2011.
- [93] Bruce Fischl. Freesurfer. *Neuroimage*, 62(2):774–781, 2012.
- [94] Mark Jenkinson, Christian F Beckmann, Timothy EJ Behrens, Mark W Woolrich, and Stephen M Smith. Fsl. *Neuroimage*, 62(2):782–790, 2012.
- [95] Ruopeng Wang and Van J Wedeen. Trackvis. org. In *Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital. Proc Int Soc Magn Reson Med*, volume 15, 2007.
- [96] Philippe Poulin, Marc-Alexandre Cote, Jean-Christophe Houde, Laurent Petit, Peter F Neher, Klaus H Maier-Hein, Hugo Larochelle, and Maxime Descoteaux. Learn to track: Deep learning for tractography. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 540–547. Springer, 2017.
- [97] Ian Goodfellow, Yoshua Bengio, and Aaron Courville. Deep learning.(2016). *Book in preparation for MIT Press. URL: <http://www.deeplearningbook.org>*, 2016.

- [98] Kyunghyun Cho, Bart Van Merriënboer, Caglar Gulcehre, Dzmitry Bahdanau, Fethi Bougares, Holger Schwenk, and Yoshua Bengio. Learning phrase representations using rnn encoder-decoder for statistical machine translation. *arXiv preprint arXiv:1406.1078*, 2014.
- [99] H. Johansen-Berg and T.E.J. Behrens. *Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Elsevier Science, 2009. ISBN 9780080878515. URL <https://books.google.com.co/books?id=N20nnxByjVAC>.
- [100] Alia Lemkaddem, Didrik Skiöldebrand, Alessandro Dal Palú, Jean-Philippe Thiran, and Alessandro Daducci. Global tractography with embedded anatomical priors for quantitative connectivity analysis. *Frontiers in neurology*, 5:232, 2014.
- [101] Marc-Alexandre Côté, Gabriel Girard, Arnaud Boré, Eleftherios Garyfallidis, Jean-Christophe Houde, and Maxime Descoteaux. Tractometer: towards validation of tractography pipelines. *Medical image analysis*, 17(7):844–857, 2013.
- [102] Derek K Jones. Tractography gone wild: probabilistic fibre tracking using the wild bootstrap with diffusion tensor mri. *IEEE transactions on medical imaging*, 27(9):1268–1274, 2008.
- [103] Derek K Jones and Carlo Pierpaoli. Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magnetic resonance in medicine*, 53(5):1143–1149, 2005.
- [104] David Solomon Tuch et al. *Diffusion MRI of complex tissue structure*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2002.
- [105] Maxime Descoteaux, Rachid Deriche, Thomas R Knosche, and Alfred Anwander. Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE transactions on medical imaging*, 28(2):269–286, 2009.
- [106] Saâd Jbabdi, Pierre Bellec, Roberto Toro, Jean Daunizeau, Mélanie Péligrini-Issac, and Habib Benali. Accurate anisotropic fast marching for diffusion-based geodesic tractography. *Journal of Biomedical Imaging*, 2008:2, 2008.
- [107] James G Malcolm, Oleg Michailovich, Sylvain Bouix, Carl-Fredrik Westin, Martha E Shenton, and Yogesh Rathi. A filtered approach to neural tractography using the watson directional function. *Medical Image Analysis*, 14(1):58–69, 2010.
- [108] Guang Cheng, Hesamoddin Salehian, John R Forder, and Baba C Vemuri. Tractography from hardi using an intrinsic unscented kalman filter. *IEEE transactions on medical imaging*, 34(1):298–305, 2015.

- [109] Peter Savadjiev, Yogesh Rathi, James G Malcolm, Martha E Shenton, and Carl-Fredrik Westin. A geometry-based particle filtering approach to white matter tractography. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 233–240. Springer, 2010.
- [110] James G Malcolm, Martha E Shenton, and Yogesh Rathi. Filtered tractography: state estimation in a constrained subspace. In *Medical Image Analysis, Volume 14*. Georgia Institute of Technology, 2009.
- [111] Julien Pontabry, François Rousseau, Estanislao Oubel, Colin Studholme, Mériam Koob, and J-L Dietemann. Probabilistic tractography using q-ball imaging and particle filtering: application to adult and in-utero fetal brain studies. *Medical image analysis*, 17(3):297–310, 2013.
- [112] Daan Christiaens, Marco Reisert, Thijs Dhollander, Stefan Sunaert, Paul Suetens, and Frederik Maes. Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model. *Neuroimage*, 123:89–101, 2015.
- [113] Marco Reisert, Irina Mader, Constantin Anastasopoulos, Matthias Weigel, Susanne Schnell, and Valerij Kiselev. Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage*, 54(2):955–962, 2011.
- [114] MRtrix. Global tractography, . URL [http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/quantitative\\_structural\\_connectivity/global\\_tractography.html](http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/quantitative_structural_connectivity/global_tractography.html).
- [115] Thomas Schultz, Gemma Nedjati-Gilani, Archana Venkataraman, Lauren O’Donnell, and Eleftheria Panagiotaki. *Computational Diffusion MRI and Brain Connectivity*. Springer, 2016.
- [116] Peter J Green. Reversible jump markov chain monte carlo computation and bayesian model determination. *Biometrika*, 82(4):711–732, 1995.
- [117] MRtrix. dwidenoise, 2018. URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/commands/dwidenoise.html>.
- [118] Jelle Veraart, Dmitry S Novikov, Daan Christiaens, Benjamin Ades-Aron, Jan Sijbers, and Els Fieremans. Denoising of diffusion mri using random matrix theory. *Neuroimage*, 142:394–406, 2016.
- [119] Jelle Veraart, Els Fieremans, and Dmitry S Novikov. Diffusion mri noise mapping using random matrix theory. *Magnetic resonance in medicine*, 76(5):1582–1593, 2016.

- [120] MRtrix. dwipreproc, 2018. URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/scripts/dwipreproc.html>.
- [121] Jesper LR Andersson and Stamatis N Sotiropoulos. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion mr imaging. *Neuroimage*, 125:1063–1078, 2016.
- [122] Stephen M Smith, Mark Jenkinson, Mark W Woolrich, Christian F Beckmann, Timothy EJ Behrens, Heidi Johansen-Berg, Peter R Bannister, Marilena De Luca, Ivana Drobnjak, David E Flitney, et al. Advances in functional and structural mr image analysis and implementation as fsl. *Neuroimage*, 23:S208–S219, 2004.
- [123] S Skare and R Bammer. Jacobian weighting of distortion corrected epi data. *positions*, 500(1):1, 2010.
- [124] Jesper LR Andersson, Stefan Skare, and John Ashburner. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 20(2):870–888, 2003.
- [125] MRtrix. dwibiascorrect, . URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/scripts/dwibiascorrect.html>.
- [126] Yongyue Zhang, Michael Brady, and Stephen Smith. Segmentation of brain mr images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(1):45–57, 2001.
- [127] J-Donald Tournier (jdtournier@gmail.com) and Robert E. Smith (robert.smith@florey.edu.au). mrconvert. URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/commands/mrconvert.html>.
- [128] MRtrix. dwi2mask, . URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/commands/dwi2mask.html>.
- [129] Thijs Dhollander, David Raffelt, and Alan Connelly. Unsupervised 3-tissue response function estimation from single-shell or multi-shell diffusion mr data without a co-registered t1 image. In *Proc ISMRM Workshop on Breaking the Barriers of Diffusion MRI*, volume 5, 2016.
- [130] Mark Jenkinson, Peter Bannister, Michael Brady, and Stephen Smith. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2):825–841, 2002.
- [131] Mark Jenkinson and Stephen Smith. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis*, 5(2):143–156, 2001.



- [132] Douglas N Greve and Bruce Fischl. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage*, 48(1):63–72, 2009.
- [133] MRtrix. `mrregister`, . URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/commands/mrregister.html>.
- [134] David Raffelt, J-donald Tournier, Stuart Crozier, Alan Connelly, Olivier Salvado, et al. Reorientation of fiber orientation distributions using apodized point spread functions. *Magnetic resonance in medicine*, 67(3):844–855, 2012.
- [135] MRtrix support. How to register dtis, 2018. URL <http://community.mrtrix.org/t/how-to-register-dtis/1592/7>.
- [136] Anna Blazejewska. Introduction to mri data processing with fsl.
- [137] MRtrix. `5ttgen`, . URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/scripts/5ttgen.html>.
- [138] Robert E Smith, Jacques-Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. Anatomically-constrained tractography: improved diffusion mri streamlines tractography through effective use of anatomical information. *Neuroimage*, 62(3):1924–1938, 2012.
- [139] MRtrix. `dwi2response`, 2008-2018. URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/scripts/dwi2response.html>.
- [140] D. Connelly A. Dhollander, T.; Raffelt. Accuracy of response function estimation algorithms for 3-tissue spherical deconvolution of diverse quality diffusion mri data., 2018.
- [141] MRtrix. `tckglobal`, 2015. URL <http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/commands/tckglobal.html>.
- [142] Klaus Maier-Hein, Peter Neher, Jean-Christophe Houde, Emmanuel Caruyer, Alessandro Daducci, Tim Dyrby, Bram Stieltjes, and Maxime Descoteaux. Tractography Challenge ISMRM 2015 High-resolution Data, May 2017. URL <https://doi.org/10.5281/zenodo.579933>.
- [143] Tractometer. Isrm 2015 tractography challenge - data. URL [http://tractometer.dinf.usherbrooke.ca/ismrm\\_2015\\_challenge/data](http://tractometer.dinf.usherbrooke.ca/ismrm_2015_challenge/data).
- [144] Klaus H Maier-Hein, Peter F Neher, Jean-Christophe Houde, Marc-Alexandre Côté, Eleftherios Garyfallidis, Jidan Zhong, Maxime Chamberland, Fang-Cheng Yeh, Ying-Chia Lin, Qing Ji, et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature communications*, 8(1):1349, 2017.

- 
- [145] Matthew F Glasser, Stephen M Smith, Daniel S Marcus, Jesper LR Andersson, Edward J Auerbach, Timothy EJ Behrens, Timothy S Coalson, Michael P Harms, Mark Jenkinson, Steen Moeller, et al. The human connectome project's neuroimaging approach. *Nature Neuroscience*, 19(9):1175, 2016.
- [146] django. django. URL <https://www.djangoproject.com/>.
- [147] Carolina Jimenez Gómez y Jorge Mario Gil. Repositorio gitlab con proyecto de visualizador, 2018. URL <https://sirius.utp.edu.co/gitlab/dti/visualization>.
- [148] Do Tromp. Dti tutorial 1 - from scanner to tensor. <http://www.diffusion-imaging.com/2015/10/dti-tutorial-1-from-scanner-to-tensor.html>, 2015. Accessed: 2017.